

**DER EINFLUSS VON VERSCHIEDENEN MEDIKAMENTEN
AUF DIE VISKOSITÄT DES BLUTES**

Manfred Jauch

1973

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

DER EINFLUSS VON VERSCHIEDENEN MEDIKAMENTEN AUF DIE VISKOSITÄT
DES BLUTES

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manfred Jauch

aus
Simbach (Inn)

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hess

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Seitz

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.4.1973



Herrn Professor Dr. H. Hess
danke ich für die Überlassung
des Themas und für die wert-
vollen Anregungen zur Gestal-
tung dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch
bei Frau M. Wimmer für die
Hilfe bei der Durchführung der
Laborbestimmungen.

Inhaltsverzeichnis:

=====

	Seite
Die Bedeutung der Viskosität für die Durchblutungsregulation	1
Gerät und Methode	4
Einfluß von Heparin auf die Blutviskosität	10
Zusammenhang zwischen Blutviskosität und Hämatokrit	14
Änderung der Blutviskosität während der fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase	29
Wirkung der Adenylverbindungen auf die Viskosität des Blutes	47
Der Einfluß von Rheomacrodex auf die Viskosität des Blutes	58
Einfluß von EL 191 auf die Viskosität des Blutes	70
Der Einfluß von Angiografin auf die Viskosität des Blutes	78
Faßungsverfassung	82
Literaturverzeichnis	84
Lebenslauf	

Die Bedeutung der Viskosität für die Durchblutungsregulation

Newton definierte die Viskosität:

$$\eta = \frac{\text{Scherkraft}}{\text{Schergeschwindigkeit}}$$

Dimensionen: Scherkraft $\frac{\text{dyn}}{\text{cm}^2}$
 Schergeschwindigkeit sec^{-1}

Daraus ergibt sich für

$$\eta = \frac{\text{dyn sec}}{\text{cm}^2} = \frac{\text{g}}{\text{cm sec}} = 1 \text{ Poise}$$

Die Scherkraft ist die Tangentialkraft pro Flächeneinheit, angewandt auf eine angenommene Flüssigkeitsschicht, damit diese über die benachbarte Flüssigkeitsfläche fließt und so den Fluß produziert. Die Schergeschwindigkeit ist die Differenz zweier benachbarter Geschwindigkeitsgradienten, dividiert durch deren Abstand.

Der Quotient η ist für ein und dieselbe homogene Flüssigkeit konstant und deshalb für ihre Fließeigenschaft bestimmend.

Für das Stromvolumen von homogenen Flüssigkeiten in starren Röhren fand Poiseuille folgendes Gesetz:

$$Q = \Delta p \frac{\pi r^4}{8 l \eta}$$

Q = Stromzeitvolumen

Δp = Druckgefälle

r = Radius

l = Länge des Rohres

η = Viskosität der Flüssigkeit

Obwohl Blut keine homogene Flüssigkeit ist und die Gefäßwände elastisch sind, so bildet die Formel trotzdem eine Grundlage zum Verständnis der Durchblutungsregulation.

In der Endstrombahn erfolgt die Regulation der Durchblutung hauptsächlich durch Veränderung der Blutviskosität, da die Kapillaren keine kontraktilen Wandbestandteile enthalten (41) und demzufolge weitgehend starre Röhren darstellen (29, 30).

Flüssigkeiten, welche große Molekülkomponenten oder hohe Konzentrationen von suspendierten Teilchen enthalten, zeigen ein non-Newtonian Verhalten, d. h. die Schergeschwindigkeit wächst nicht linear mit der Scherkraft an. Dabei ergibt sich bei kleinen Schergeschwindigkeiten ein exponentieller Anstieg der Viskosität (94). Das ist für Blut, das eine non-Newtonian Flüssigkeit darstellt von großer Bedeutung: die Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes im Bereich der Mikrozirkulation bedingt einen nahezu exponentiellen Anstieg der Blutviskosität in diesem Kreislaufabschnitt. Berücksichtigt man, daß 85 - 90 % des totalen Strömungswiderstandes zwischen Aortenklappe und rechtem Vorhof im Bereich der Mikrozirkulation (Arteriolen, Kapillaren, Venolen) liegen und die Viskosität in diesem Bereich einen bedeutsamen Widerstandsfaktor darstellt, so muß jeder Einfluß, der die Viskosität ändert, eine deutliche Wirkung auf die Durchblutung ausüben (83).

Diesem durch verringerte Strömungsgeschwindigkeit bedingten starken Viskositätsanstieg wirkt jedoch ein von Fåhræus und Lindquist (25) entdeckter Mechanismus entgegen. Sie stellten fest, daß die in engen Röhren gemessene Viskosität niedriger ist als in weiten. Dieser Effekt beruht nach Scott Blair (86) auf der Anwesenheit der roten Blutkörperchen, welche in der Strömung Schichten mit begrenzter Dicke entstehen lassen, innerhalb welcher keine Scherung stattfindet. Nach einer Theorie von Haynes (42) kommt durch die Anhäufung der Erythrozyten in einem axialen Strom eine zellfreie Randzone zustande, welche die Abnahme der Viskosität verursacht. Die Dicke dieser Zone soll vom Gefäßradius unabhängig sein und deshalb in engen Röhren einen größeren Effekt zeigen als in weiten. Blochs (4) Beobachtungen führten jedoch zu Vorbehalten und nicht zur Unterstützung der Gültigkeit der axialen Strömungstheorie. In Ergänzung zu den oben erwähnten Theorien weist Dintenfass (17) darauf hin,

daß die innere Viskosität der Erythrozyten, welche nicht als starre Partikel aufzufassen sind, in weiten Röhren relativ erhöht ist. In weiten Röhren fließen die Zellen im coaxialen Strom in einer Zone mit niedriger Schergeschwindigkeit, was die Zunahme der Viskosität bedingt. In engen Röhren dagegen, wo der Zelldurchmesser mit dem Gefäßdurchmesser vergleichbar ist, tritt eine sehr starke Scherung des Inneren der Erythrozyten auf, wodurch die innere Viskosität der roten Blutkörperchen verringert wird und damit der von Fåhræus und Lindquist beschriebene Effekt erklärt werden kann.

Gerät und Meßmethoden

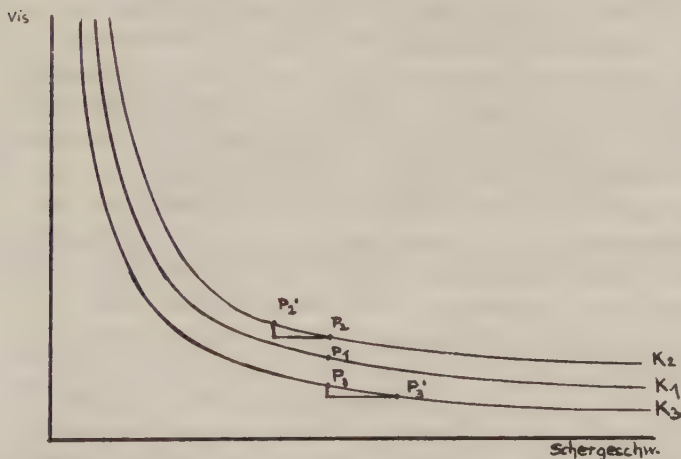
Messung mit dem Kugelfallviskosimeter

Das von Reis und Müller (76) entworfene Mustergerät setzt sich zusammen aus dem eigentlichen Meßteil und dem elektronischen Steuer- und Auswertegerät. Ein gut isolierter Kunststoffblock enthält das Meßgefäß, ein hartverchromtes Messingrohr, sowie Peltierelemente und ein Halbleiterthermometer, welche über eine Regelautomatik für Temperaturkonstanz sorgen. Der Temperaturbereich erstreckt sich von 0 bis 60 °C. Die in dieser Arbeit angeführten Untersuchungen wurden bei einer Temperatur von 37 °C ausgeführt, wobei Schwankungen von 0,2 °C zu berücksichtigen sind.

Das Meßgefäß faßt 1 cm. Beim eigentlichen Meßvorgang durchfällt eine Fallkugel in der mit Blut gefüllten Küvette eine exakte Strecke. Die dazu benötigte Zeit wird in Fallzeiteinheiten angezeigt. Eine Fallzeiteinheit (FZE) entspricht 20 msec. Eine Umrechnung in Zentipoise ist mit Hilfe einer Eichkurve leicht möglich. Der Meßvorgang geschieht repetierend im Abstand von 10 sec. und wird beim Einsetzen der Gerinnung beendet. Als eigentlicher Viskositätswert wird der Durchschnitt der Einzelmessungen bestimmt. Dabei können die ersten Werte wegen der möglichen Temperaturabweichung des Blutes gegenüber der eingestellten Temperaturkonstanz nicht verwendet werden. Auch die vor Einsetzen der Gerinnung leicht erhöhten Einzelwerte können nicht zur Durchschnittsbildung herangezogen werden. Ein Vorteil des Gerätes liegt darin, daß es auch zur Messung von Nativblut verwendet werden kann.

Da das Gerät mit hoher Schergeschwindigkeit arbeitet, mißt es vorwiegend die plasmatische Viskosität. Auch die für das Verständnis der Durchblutung wichtigen hohen Viskositätswerte in der Endstrombahn können wegen der hohen Schergeschwindigkeit nicht erfaßt werden. Die Schergeschwindigkeit ist bei den einzelnen Messungen wegen der Viskositätsschwankungen der

Blutproben nicht konstant. Wells und Merrill (97) konnten jedoch zeigen, daß im Bereiche hoher Schergeschwindigkeiten die Viskosität ziemlich konstant bleibt. Da das Kugelfallviskosimeter mit relativ hoher Schergeschwindigkeit mißt, dürften die Geschwindigkeitsschwankungen ohne großen Einfluß sein. Sollten sie dennoch berücksichtigt werden, so ist zu erwähnen, daß sie zu einem Verdeutlichungseffekt innerhalb von Vergleichsmessungen führen. Die folgende Skizze soll dies veranschaulichen:



Kurve 1 zeigt das schergeschwindigkeitsabhängige Viskositätsverhalten einer beliebigen Blutprobe. Kurven 2 und 3 sollen Viskositätszunahme bzw. -abnahme derselben Blutprobe nach Gabe von verschiedenen Medikamenten darstellen. P_1 , P_2 und P_3 sind dann die jeweiligen Viskositätswerte, gemessen bei konstanter Schergeschwindigkeit. Ist jedoch mit Erhöhung bzw. Erniedrigung der Viskosität - entsprechend dem Kugelfallviskosimeter - bei der Messung eine erniedrigte bzw. erhöhte Schergeschwindigkeit gegeben, so führt dies wie Punkte P_2' und P_3' zeigen, zu einer Verdeutlichung der Viskositätsschwankung, verglichen mit der Messung bei konstanter Geschwindigkeit.

Der vom Hersteller angegebene Meßfehler für den gesamten Meß-

bereich des Gerätes liegt bei $\pm 2\%$. Für den bei den folgenden Untersuchungen angewandten Meßbereich kann der Meßfehler mit $1/2\%$ angegeben werden (49).

Plättchenagglutinationstest (PAT) nach Breddin

20 ml Blut wurden mit einer Plastik-Einmalspritze, in welcher 2 ml 3,8 %iges Na-Citrat vorgelegt waren, aus der Armvene entnommen. Plättchenreiches Plasma (PRP) wurde durch Spontansedimentation (ca. $3/4$ h) gewonnen. War die Sedimentation zu langsam, wurde einmal, im äußersten Fall zweimal 5 Min. bei 1000 Upm zentrifugiert. Die Aufbewahrung von Blut und PRP erfolgte in Polystyrol-Plastik Einmal-Zentrifugenbecher. 1,5 ml des PRP wurden in ein silikonisiertes 20ml Meßkölbchen gegeben. Anschließend erfolgte im Warmwasserbad (37°C) 10minütige Rotation bei 20 Upm. Danach wurde der Inhalt des Kölbchens in einen Plastik-Zentrifugenbecher gekippt, in welchem 4 ml NaCl-Citrat vorgelegt waren. Für das Vergleichspräparat wurden von dem restlichen, nicht rotiertem PRP 0,5 bis 0,6 ml ebenfalls in 4 ml NaCl-Citrat einpipetiert. Je ein Plastik-Objektträger wurde 30 Min. lang mit nichtrotiertem bzw. rotiertem Präparat überschichtet. Nach mehrmaliger Spülung der Objektträger in NaCl-Citrat erfolgte 5 Min. lang Fixation in 40 %igem Formalin. Abschließend wurde mit Aqua-dest. vorsichtig abgespült. Zur besseren Farbaufnahme wurden die Präparate 5 Min in KMnO_4 oxidiert. Zur Färbung wurden die Präparate 1 h in GiemsaLösung (20 ml GiemsaStammlösung + 80ml Aqua-dest.) gegeben. Zum Schluß wurde mit Leitungswasser abgespült.

Die Präparate wurden mit geringer Vergrößerung (160-fach) unter dem Mikroskop ausgewertet. Es wurde jeweils das Präparat in ganzer Ausdehnung durchgemustert. Die Beurteilung erfolgte nach Breddin und Bauke (11, 12) in 5 Stufen:

Stufe I: Thrombozyten zeigen vor und nach Rotation gleiches Verhalten: überwiegend einzeln liegende Thrombozyten, kaum Aggregate.

Stufe II: Die Präparate nach Rotation des Citratplasmas zeigen ebenfalls überwiegend einzeln liegende Thrombozyten und gegenüber den Präparaten ohne Rotation des Citratplasmas eine relativ geringe Zunahme der Aggregate. Nur vereinzelt Agglutinate.

Stufe III: Nach Rotation treten reichlich Agglomerate neben Agglutinat auf. Die Agglomerate überwiegen die Agglutinate. Es zeigt sich eine deutliche Verminderung der einzeln liegenden Plättchen.

Stufe IV: Starke Verminderung der einzeln liegenden Thrombozyten nach Rotation des Citratplasmas. Es finden sich reichlich Agglutinate, daneben Aggregate. Die Agglutinate überwiegen die Aggregate zahlenmäßig.

Stufe V: Sehr starke Agglutination. Nur vereinzelt liegende Plättchen.

Als pathologisch im Sinne einer Steigerung der Agglomeration bzw. Agglutination werden die Stufen III - V angesehen. Stufen I und II können als normal betrachtet werden. Da aber Lehmann, Jürgens und Eriksson (61) eine verminderte Adhäsivität der Plättchen bei der von Willebrandschen Erkrankung entdeckt haben, ist es denkbar, daß in Stufe I auch verminderte Agglomeration vorliegt, welche nicht vom Normalbefund unterschieden werden kann.

Die beiden Begriffe Aggregation und Agglutination werden nach Breddin und Bauke (12) nicht kausal verstanden:

Aggregation = Agglomeration: teilweise reversibles Zusammenlagern von Thrombozyten ohne Strukturverlust und ohne Verschmelzung.

Agglutination: Irreversibles Verschmelzen der Blutplättchen untereinander unter Verlust der Einzelstruktur.

Adhäsivität: Haften der Plättchen an fremden Oberflächen einschließlich fremden Zellmaterials (fremd hier gebraucht im Sinne von nicht den Plättchen zugehörig).

Plättchenadhäsionsindex (PAI) nach Breddin

Blutentnahme und Gewinnung des PRP erfolgt wie beim PAT. Mit je einem Tropfen unverdünntem PRP wurden beide Seiten einer - für jede Messung aufs neue - silikonisierten Zählkammer nach Bürker beschickt. Auf die Kammer wurde ein Deckglas aufgeschoben. Nach 10 Minuten Kontaktzeit wurde das Deckglas entfernt und 10 mal schnell in NaCl-Citrat gespült. Anschließend erfolgte 5minütige Fixierung in 40 %igem Formalin und nach vorsichtiger Spülung in Aqua dest. wurde die Kammer an der Luft getrocknet. Die Auswertung erfolgte unter dem Phasenkontrastmikroskop. Dabei wurden je zwei "Balken" mit je $1/20 \text{ mm}^2$ ausgezählt. Dieses Ergebnis mal 10 ergibt die auf 1 mm^2 haftenden Plättchen.

Der Plättchenadhäsionsindex wird wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Zahl der pro } \text{mm}^2 \text{ haftenden Plättchen} \times 100}{\text{Zahl der Plättchen in } 1 \text{ mm}^3 \text{ PRP}}$$

Die Zählung der Thrombozyten in einem mm^3 PRP wurde nach der herkömmlichen Methode (Derlath) durchgeführt.

Im PRP sind die Plättchen gegenüber Vollblut relativ angereichert. Die Werte liegen im Durchschnitt über den Vollblutwerten und unterliegen auch größeren Streuungen.

Hämatokritbestimmung

Die Bestimmung des prozentualen Volumenanteils der Blutzellen erfolgte bei 10minütiger hochtouriger Zentrifugation (4000 Upm). Zwei heparinisierte Kapillaren (75 mm Länge und 1,3 - 1,5 mm Durchmesser) wurden zu $3/4$ mit Blut gefüllt und an einem Ende mit Kitt verschlossen. Nach Zentrifugation wurde Zell- und Plasmaanteil mit Millimetermaß bestimmt und daraus dann der Hämatokrit wie üblich errechnet.

Gravimetrische Fibrinogenbestimmung nach Gram

Die durch Natriumcitrat im Venenblut gebundenen Calcium-Ionen werden durch Zugabe durch CaCl_2 wieder ersetzt, womit der normale Gerinnungsablauf wieder ausgelöst wird. Nach erfolgter Bildung des Fibringerinnsels wird dieses gravimetrisch gemessen, wobei die ermittelte Fibrinmenge dem Gehalt an Fibrinogen entspricht.

Quickwert und Thrombinzeit wurden nach den üblichen Labormethoden bestimmt.

Einfluß von Heparin auf die Blutviskosität

=====

Da ein Großteil der im folgenden aufgeführten Viskositätsmessungen mit heparinisiertem Blut durchgeführt wurde, ist es notwendig zu wissen, wie die in vitro Zugabe von Heparin sich auf die Viskosität des Blutes auswirkt. Außerdem ist es von Bedeutung, eine Aussage darüber machen zu können, in welchem Ausmaß Heparin durch Viskositätsänderung auf die Durchblutung einzuwirken vermag.

Literaturergebnisse

Wells und Merrill nahmen an, daß der in vitro Zusatz von Antikoagulantien die Viskosität des Blutes senken würde (95). Sie sprachen auch von der Möglichkeit eines ähnlichen Effektes bei einer in vivo Gabe von Antikoagulation (94). Nach der überwiegenden Meinung in der Literatur ergab sich jedoch die Feststellung, daß Heparin weder bei einer in vivo Zugabe, noch bei einem in vitro Zusatz die Viskosität des Blutes merklich beeinflusst. So zeigen die von Gousios und Shearn (37) durchgeführten in vivo Untersuchungen keine Wirkung von Heparin auf die Blutviskosität. Dasselbe Ergebnis brachten die Arbeiten von Galluzzi (33), Larcen (58) und Mayer (66). Frasher stellte in seiner ersten Arbeit über Heparin (27) eine Viskositätsabnahme fest, widerrief aber sein Ergebnis in einer späteren Veröffentlichung (28), nachdem er erkannte, daß die Viskositätsverminderung durch die während der Narkose aufgetretene Hämatokritabnahme bedingt war. Gleichzeitig stellte er fest, daß eine experimentell durchgeführte Verminderung der Plättchenzahl die Viskosität von Heparinblut nicht beeinflusst. Dies ist insofern erwähnenswert, da Heparininjektionen bei Hunden eine Abnahme der Plättchenzahl verbunden mit dem Auftreten von Plättchenaggregation zeigten (26, 74).

Daß Heparin die Viskosität beeinflusst, wird von Dintenfass (18) und Pavlovskii (72) behauptet. Dintenfass stellte in seinen in vivo Untersuchungen sowohl geringe Viskositätserniedrigungen, als auch deutliche Viskositätszunahmen fest. Er nimmt an, daß Heparin die Konformation von einigen Typen von Makroproteinen verändere. Dies

soll die Ursache für eine gesteigerte Aggregation der Erythrozyten sein und eine Erhöhung der Viskosität bewirken. Dieses Ergebnis kann in Zusammenhang gebracht werden mit Beobachtungen von Smith (89) und Smith und van Korf (88), wonach Proteinfractionen, welche durch Heparin präzipitiert werden, nicht nur bei einer Anzahl von Krankheiten, sondern auch bei gesunden Personen vorkommen. Swank (91) führt an, daß i. v. Heparin einen bedeutenden Anstieg der Verformung der Erythrozyten bewirke, ihre Aggregation fördere und den Hämatokrit senke.

Im Gegensatz zu Dintenfass stellte Pavlovskii fest, daß alle Antikoagulantien die Viskosität in allen beobachteten Fällen erniedrige. Den größten Effekt zeigte dabei Heparin, das postoperativ in einer Dosis von 5000 E alle 4 - 6 Stunden intramuskulär gegeben wurde.

Ebenfalls nicht einheitlich wird in der Literatur der Einfluß von Heparin auf die Plättchenaggregation und -adhäsion beurteilt; die meisten Studien sprechen jedoch von einer Zunahme der Adhäsivität (100).

Versuchsdurchführung

2 ml Blut wurden ungestaut mit einer Plastikspritze aus einer Armvene entnommen. Dazu wurde sofort mit Hilfe einer Tuberkulinspritze 0,1 ml physiolog. NaCl-Lösung, die die jeweiligen Heparineinheiten enthielten gegeben. Nach mehrmaligem Umschwenken der Plastikspritze wurde die Viskosität bestimmt. Eine zweite Blutprobe von derselben Person wurde wie oben beschrieben entnommen. Zur Konstanthaltung des Hämatokrits wurde mit 0,1 ml physiolog. NaCl-Lösung verdünnt und die Viskosität erneut bestimmt.

Ergebnisse

Die in dieser Untersuchung gefundenen Heparinmeßwerte sind in der nachstehenden Liste aufgeführt. Gemessen wurde die Viskosität bei Heparinzugaben von 2,5 E pro ml Blut, 5 E/ml, 10 E/ml, 50 E/ml und 100 E/ml. Da für die 50 E-Gruppe nur zwei Meßergebnisse vor-

liegen, kommt diesem vom allgemeinen Ergebnis verhältnismäßig stark abweichenden Wert keine besondere Aussagekraft zu. Wie aus der Aufstellung zu ersehen ist, ergibt sich für die übrigen Heparineinheiten eine fast gleichmäßige geringfügige Zunahme der Viskosität für in vitro Heparinzugabe. Berücksichtigt man aber, daß eine Viskositätszunahme von 0,4 FZE durchaus im Bereich der Fehlergrenze liegt, so kann auf Grund dieser Meßergebnisse gefolgert werden, daß Heparin bei in vitro Gabe die Viskosität des Blutes nicht merklich beeinflußt.

Heparinblutwerte in FZE

	nativ	2,5 E/ml	Differenz- werte gegen Nativblut		5 E/ml	Differenzzw.		10 E/ml	Differenzzw.		50 E/ml	Differenzzw.		100 E/ml	Differenzzw.	
			+	-		+	-		+	-		+	-		+	-
Blut 1	18,7	18,3		0,4	18,8	0,1		18,8	0,1							
" 2	24,5	26,1	1,6		25,6	1,1		25,9	1,4							
" 3	22,8	23,2	0,4		23,2	0,4		22,7		0,1						
" 4	17,0	17,1	0,1		17,5	0,5		16,9		0,1						
" 5	18,7	19,7	1,0		18,7	-		19,5	0,8		20,6	1,9		20,4	1,7	
" 6	29,7	30,8	1,1		32,1	2,4								31,8	2,1	1,0
" 7	18,3	19,8	1,5		16,6		1,7							17,3	0,8	
" 8	25,5	24,9		0,6										26,3		
" 9	25,3	26,7	1,4		25,0		1,3							26,5	1,2	
" 10	15,3	15,4	0,1		14,5		0,8				15,6	0,3		14,9		0,4
" 11	23,0	21,9		1,1										21,2	2,0	
" 12	19,2	18,8		0,4										16,9		0,1
" 13	17,0													26,5	2,1	
" 14	24,4													27,2	0,5	
" 15	26,7													15,8		1,1
" 16	16,9													23,8	-	
" 17	23,8													19,8		1,3
" 18	21,1															
Gesamtzunahmen			7,2	2,5		4,5	2,8		2,3	0,2		2,2			10,4	3,9
Durchschnittszunahmen			4,7			1,7			2,1			2,2			6,5	
			0,4			0,2			0,4			1,1			0,5	

Zusammenhang zwischen Blutviskosität und Hämatokrit

=====

Faktoren, die die Blutviskosität bestimmen sind:

1. der Hämatokrit
2. die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes
3. die reversible Aggregation von roten Blutkörperchen
4. die Sol-Gel-Transformation im Innern der roten Blutkörperchen
5. die Strukturveränderung des Plasmas
6. die reversible Variation der Klebrigkeit der Thrombozyten bzw. der von ihnen entfalteten Aktivität.

Eine Reihe der im folgenden aufgeführten Viskositätsmessungen nach Medikamentengabe zeigte, daß mit der Viskositätsänderung eine Abweichung des Hämatokrits vom Ausgangswert verbunden war. Um herauszufinden, in welchem Ausmaß die Hämatokritänderung an der Viskositätsänderung beteiligt war, ist es notwendig, zuerst eine allgemeine Betrachtung über den Zusammenhang zwischen Hämatokrit und Viskosität anzustellen.

Versuchsdurchführung

Mit einer Plastikspritze, in der sich Heparin befand (100 E/ml), wurden 20 ml Blut entnommen. 8 ml davon wurden sofort mit einer Geschwindigkeit von 3000 Upm 5 Min. zentrifugiert und daran anschließend wurde das überstehende Plasma mit einer Plastikpipette vom Erythrozytensediment abgetrennt. Das restliche Heparinblut, das gewonnene Plasma und das Erythrozytensediment wurden während des Versuchsablaufes in Plastikröhrchen im Warmwasserbad bei 37 °C aufbewahrt. Durch Zusatz von Plasma bzw. Erythrozyten zum heparinisierten Blut konnte der Hämatokrit der einzelnen Proben be-

liebig variiert werden. Viskosität und Hämatokrit der jeweiligen Blutgemische wurden wie oben beschrieben bestimmt.

Daß die die Viskosität bestimmenden Faktoren des Blutes weder durch die Zentrifugation noch durch die Dauer des Versuchsablaufes wesentlich beeinflußt wurden, bewies folgender Versuch: Heparinblut wurde wie oben angeführt entnommen. Von einem Teil des Blutes wurde sofort die Viskosität bestimmt. Der Rest wurde zentrifugiert, für die Zeit eines Versuchsablaufes im Warmwasserbad aufbewahrt, anschließend wieder durchgemischt und erneut die Viskosität bestimmt. Dabei zeigte sich keine bedeutende Abweichung von der sofort bestimmten Viskosität.

Ergebnisse und Diskussion

Die Diagramme 1 - 3 stellen Kurven dar, die bei niedrigen Hämatokritwerten zunächst flach ansteigen, im Bereich von Hämatokrit 30 - 60 einen nahezu linearen Anstieg aufweisen und bei hohen Hämatokritwerten steilen Verlauf zeigen. Die Tatsache des nahezu linearen Verlaufsabschnittes der Kurven wurde bei den späteren Untersuchungen verwertet und die im Hämatokritbereich von etwa 30 - 60 durchgeführten Messungen wurden in Form von Geraden dargestellt. Blatt 4 - 9 zeigen diese Kurven in Einzeldarstellung.

Wells und Merrill (97) wiesen darauf hin, daß die Gestalt der Hämatokrit-Viskositätskurven auch von der Schergeschwindigkeit abhängt, mit der die jeweilige Viskositätsmessung durchgeführt wurde. So ergeben mit niederen Schergeschwindigkeiten vorgenommene Messungen nicht nur im allgemeinen höhere Viskositätswerte, sondern auch einen schon bei niederen Hämatokritwerten relativ steilen Verlauf der Kurven. Die häufig gezeigte (40) gleichmäßig gekrümmt verlaufende Kurve ist das Ergebnis von Messungen, die mit dem Kapillarviskosimeter durchgeführt wurden. Ursache dieses Verlaufes ist die durch das Kapillarviskosimeter bedingte äußerst

hohe Schergeschwindigkeit (1700 sec^{-1}). Die in dieser Arbeit erhaltenen Kurven können nicht mit den eben genannten Ergebnissen verglichen werden, da das Kugelfallviskosimeter - wie oben erwähnt - bei ansteigenden Viskositätswerten mit abnehmender Schergeschwindigkeit arbeitet und deshalb dann relativ zu hohe Werte angibt.

Aus der Zusammenstellung der Einzeldiagramme (Blatt 10) ist ersichtlich, daß die verschiedenen Blutsorten auch unterschiedlichen Kurvenverlauf zeigen: Die Geraden weisen uneinheitliche Anstiegskoeffizienten und verschiedene Ausgangsviskositäten auf. Daraus folgt, daß Blut von verschiedenen Personen bei gleichem Hämatokrit sehr unterschiedliche Viskosität haben kann. Die zum Teil sehr starken Viskositätsschwankungen bei konstantem Hämatokrit können durch die am Anfang dieses Kapitels aufgeführten Punkte 3 - 5 gedeutet werden. Obwohl die Viskosität des Plasmas ziemlich konstant ist, können die bei gleichbleibendem Hämatokrit auftretenden Viskositätsschwankungen durch Veränderungen in der Zusammensetzung des Plasmas, den unterschiedlichen Funktionszustand der Thrombozyten und durch die Interaktion dieser beiden Faktoren mit den Erythrozyten erklärt werden.

Daß Blut keine Suspension von starren Erythrozytenpartikeln darstellt, hat besonders Dintenfass in seinen Arbeiten betont (17, 19). Wenn sich Blut wie eine Suspension fester Partikel verhielte, dann müßte bei einem Hämatokrit von 80 - 100 % die Viskosität um das tausendfache höher sein, als in Wirklichkeit gemessen wird. Die einzige sinnvolle Erklärung für diese Tatsache ist, die Erythrozyten selbst als Flüssigkeitstropfen zu betrachten. Aus den Arbeiten von Taylor (92), Oldroyd (69, 70) und Mason (52, 81) ist bekannt, daß sich Emulsionen, in welchen die dispergierte Phase eine etwa 50fach höhere Viskosität als die Trägerphase aufweist, wie Suspensionen von starren Partikelnverhalten. Da Blut jedoch bei Hämatokritwerten von 95 - 100 eine relativ niedere Viskosität von 20 Zentipoise hat, ist anzunehmen, daß die innere Viskosität der Erythrozyten

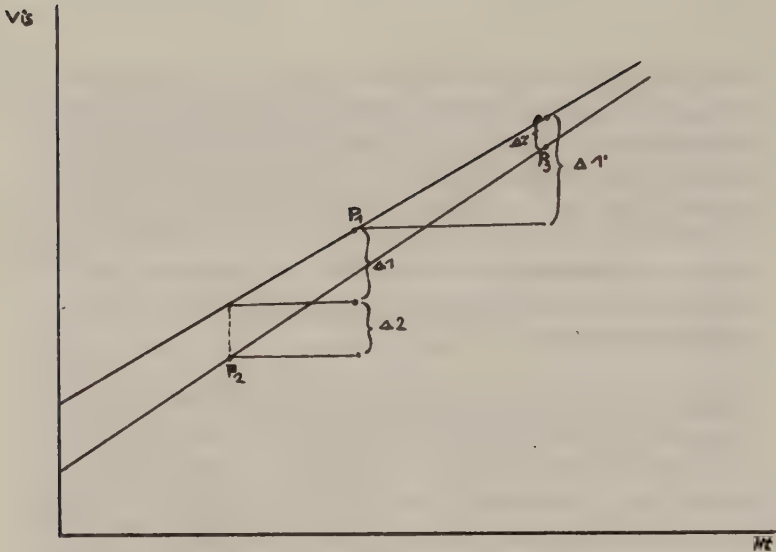
deutlich unter diesem Wert, eventuell sogar bei 2 Zentipoise liegt. Für dieses rheologische Verhalten sind sowohl der Erythrozyteninhalt als auch die Zellmembran von Bedeutung. Die Viskosität des Erythrozyteninhaltes ist schergeschwindigkeitsabhängig; sie nimmt ab, wenn die Schergeschwindigkeit zunimmt. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Erythrozyten ein komplexes dynamisches System darstellen, in welchem die Viskosität nicht konstant, sondern entsprechend der äußeren Bedingungen veränderbar ist.

Wie aus den bisherigen Ausführungen hervorgeht, müßte eine Gleichung zur Bestimmung der Viskosität des Blutes alle oben angeführten Faktoren enthalten. Gleichungen, welche die Viskosität nur in Abhängigkeit vom Hämatokrit beschreiben, stellen aus diesem Grunde immer ein unbefriedigendes Ergebnis dar. Um jedoch einen ungefähren Anhaltspunkt dafür zu haben, in welchem Ausmaß der Hämatokrit in etwa die Viskosität zu beeinflussen imstande ist, wurde aus Tabelle 10 der Durchschnittsanstieg ermittelt. Der erhaltene Wert 0,9 besagt, daß einer Hämatokritschwankung von 1 m allgemeine eine Viskositätsänderung von 0,9 entsprechen kann.

Vergleicht man die Hämatokrit-Viskositätskurven, die man vor und nach Verabreichung eines Medikamentes erhält, so stellt dies eine brauchbare Methode dar, um eine Aussage darüber machen zu können, in wieweit die Viskositätsänderung durch eine Hämatokritschwankung bzw. durch eine Veränderung der restlichen Faktoren bedingt ist.

Im allgemeinen kommen drei verschiedene Möglichkeiten der Anordnung der Geraden vor:

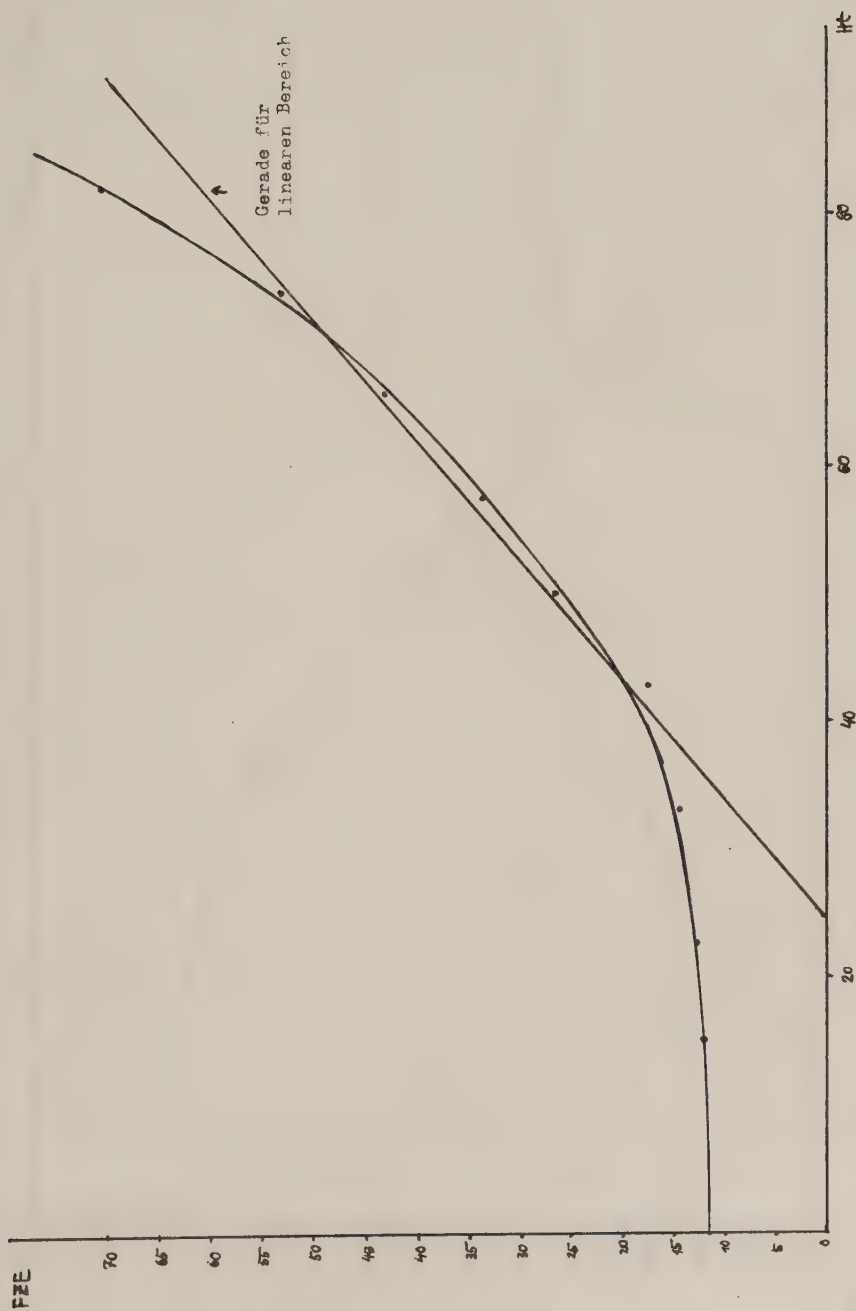
1. Liegen die beiden Geraden aufeinander, so folgt daraus, daß die Zu- oder Abnahme der Viskosität nach Medikamentengabe allein durch eine Hämatokritänderung bedingt ist.
2. Die Kurve nach Medikamentengabe liegt unter der Ausgangskurve:

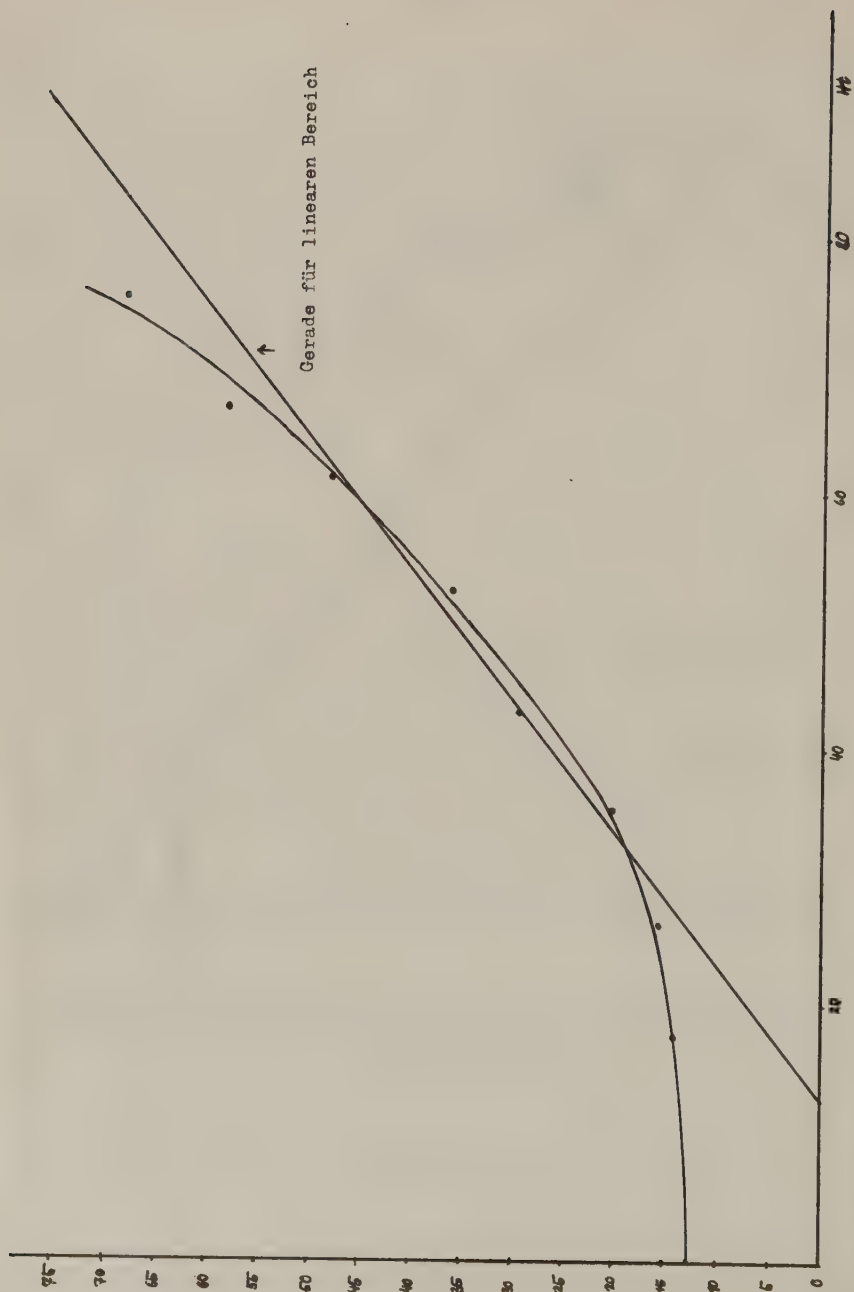


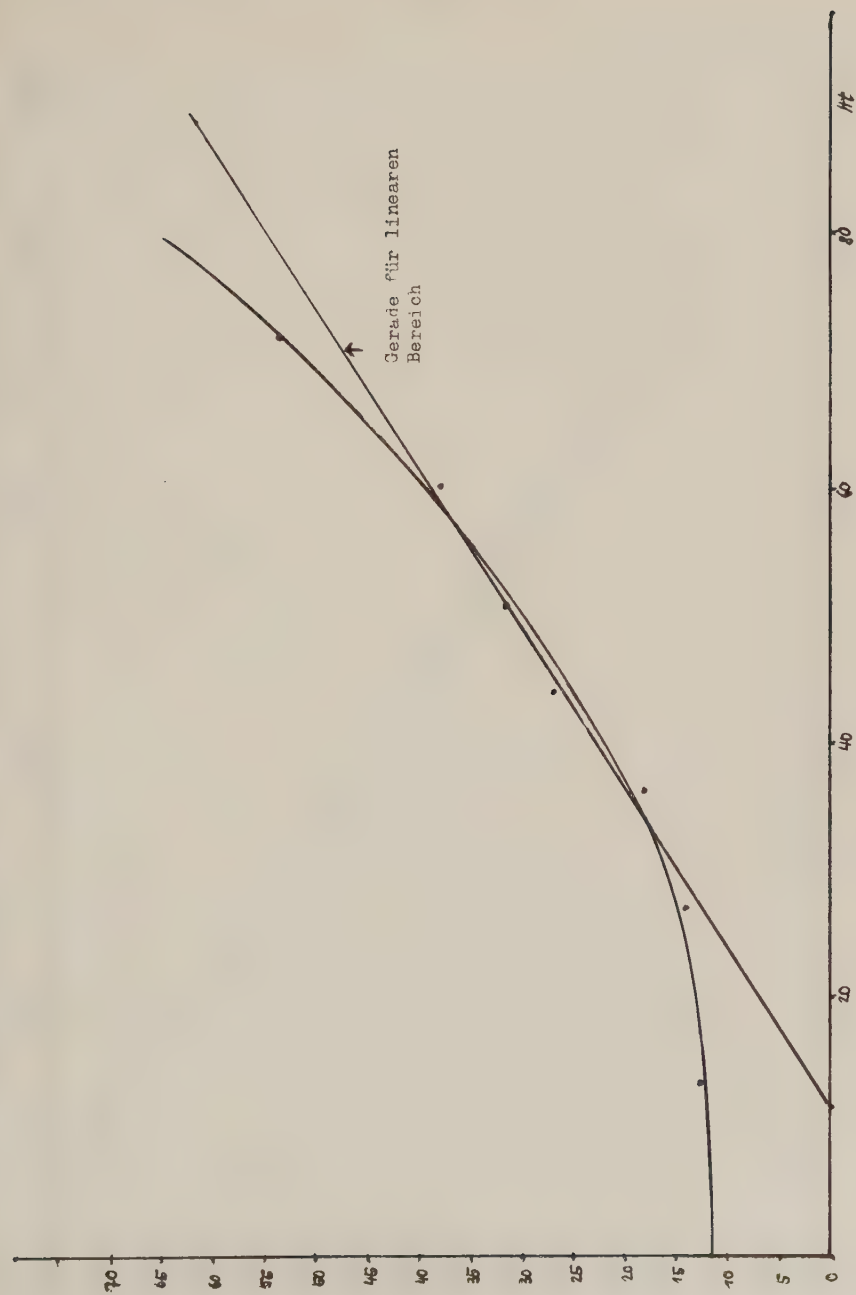
An der Abnahme der Viskosität von P1 auf P2 ist die Hämatokritverminderung mit einer Viskositätsabnahme von $\Delta 1$ und die Änderung der "restlichen Faktoren" mit einer Viskositätsverminderung von $\Delta 2$ beteiligt. Eine Zunahme der Viskosität von P1 auf P3 kann dadurch erklärt werden, wenn von der durch Hämatokritzunahme bedingten Viskositätszunahme $\Delta 1'$ die durch Änderung der "restlichen Faktoren" sich ergebende Viskositätsabnahme von $\Delta 2'$ abgezogen wird.

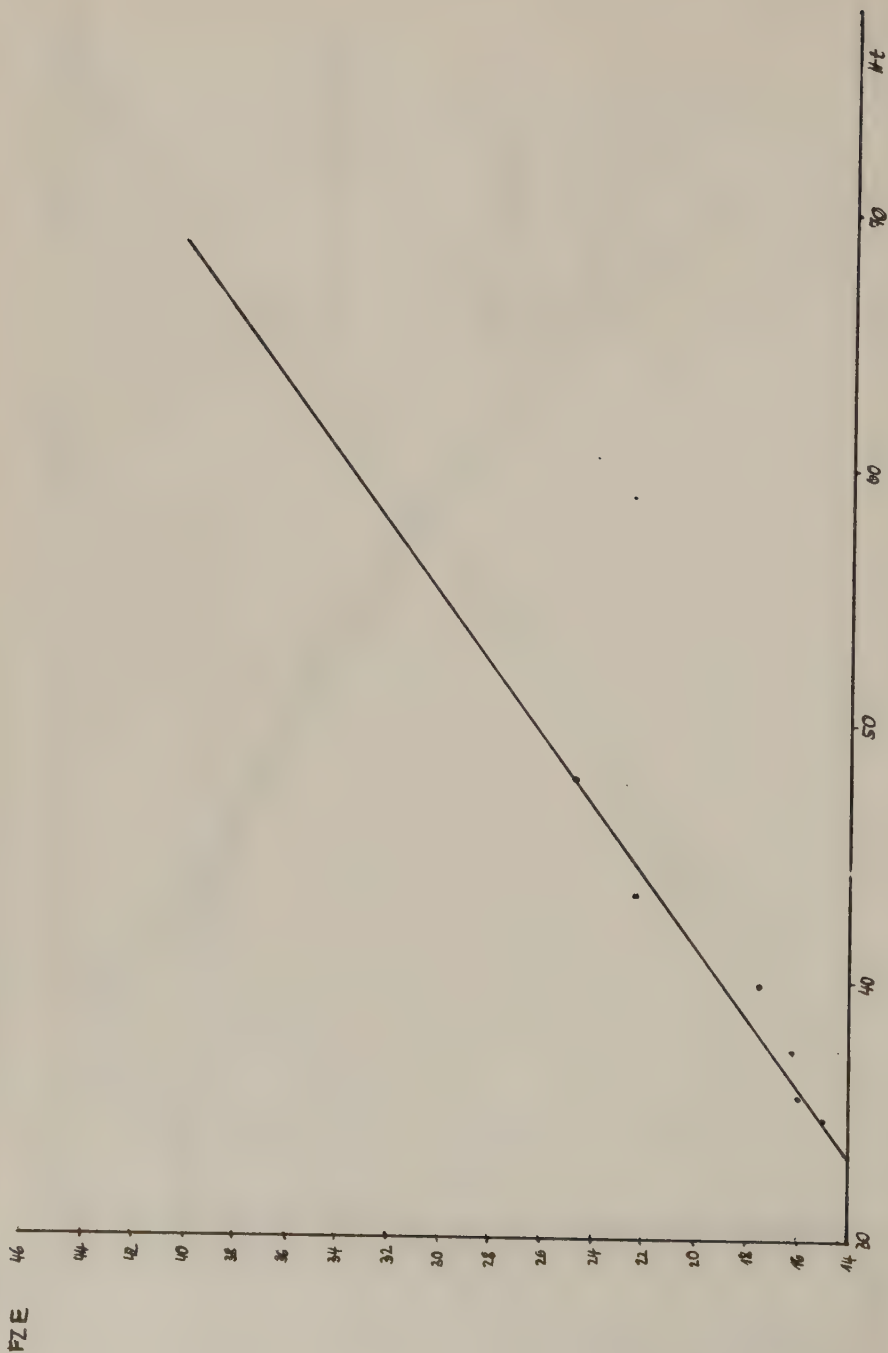
3. Liegt die Kurve nach Medikamentengabe über der Ausgangskurve, so können Viskositätszunahme und -abnahme entsprechend wie oben gedeutet werden.

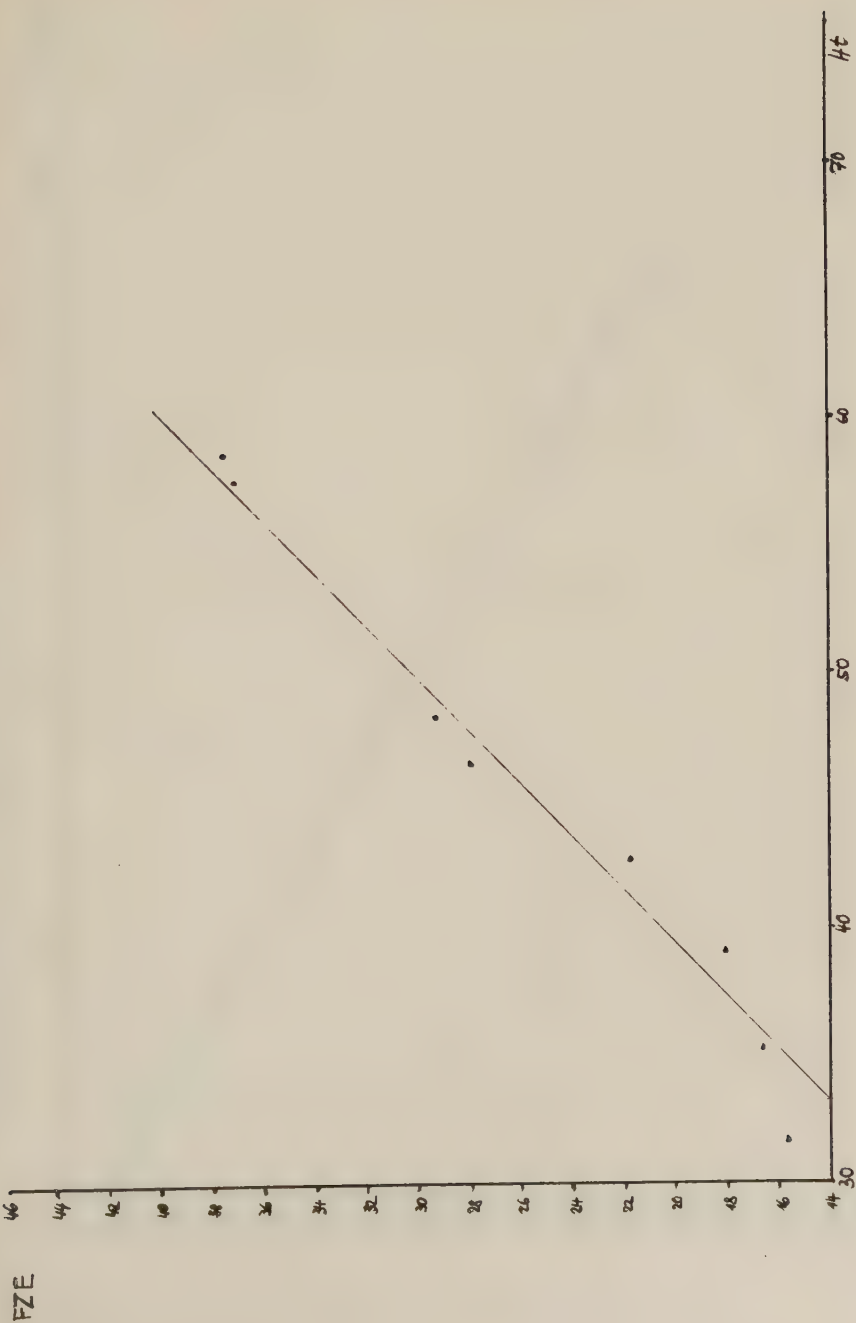
Diese Methode wurde bei Messung der Streptokinaseklysen, bei Rheo-macrodexinfusionen und bei Aortographien angewandt.

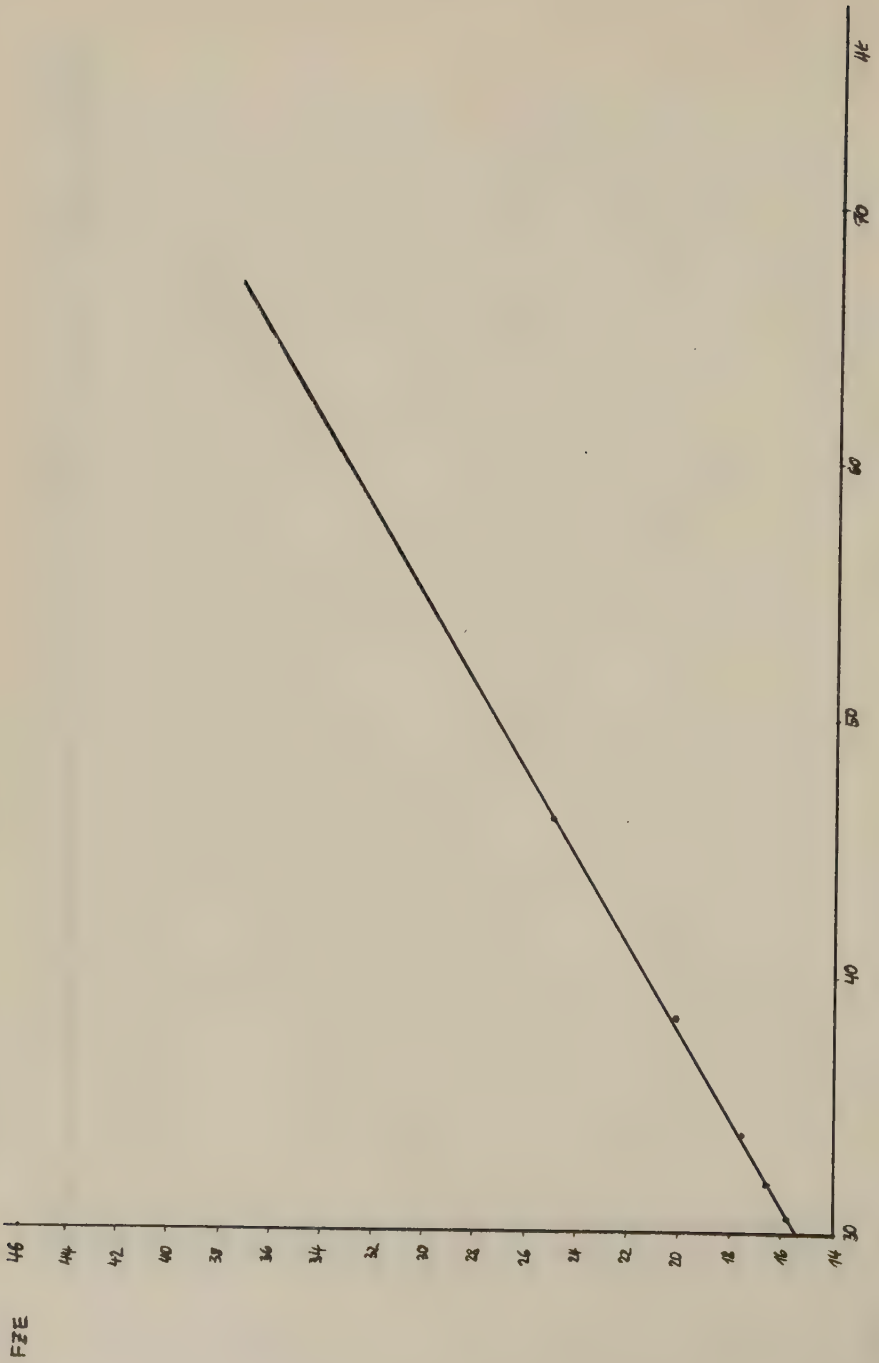




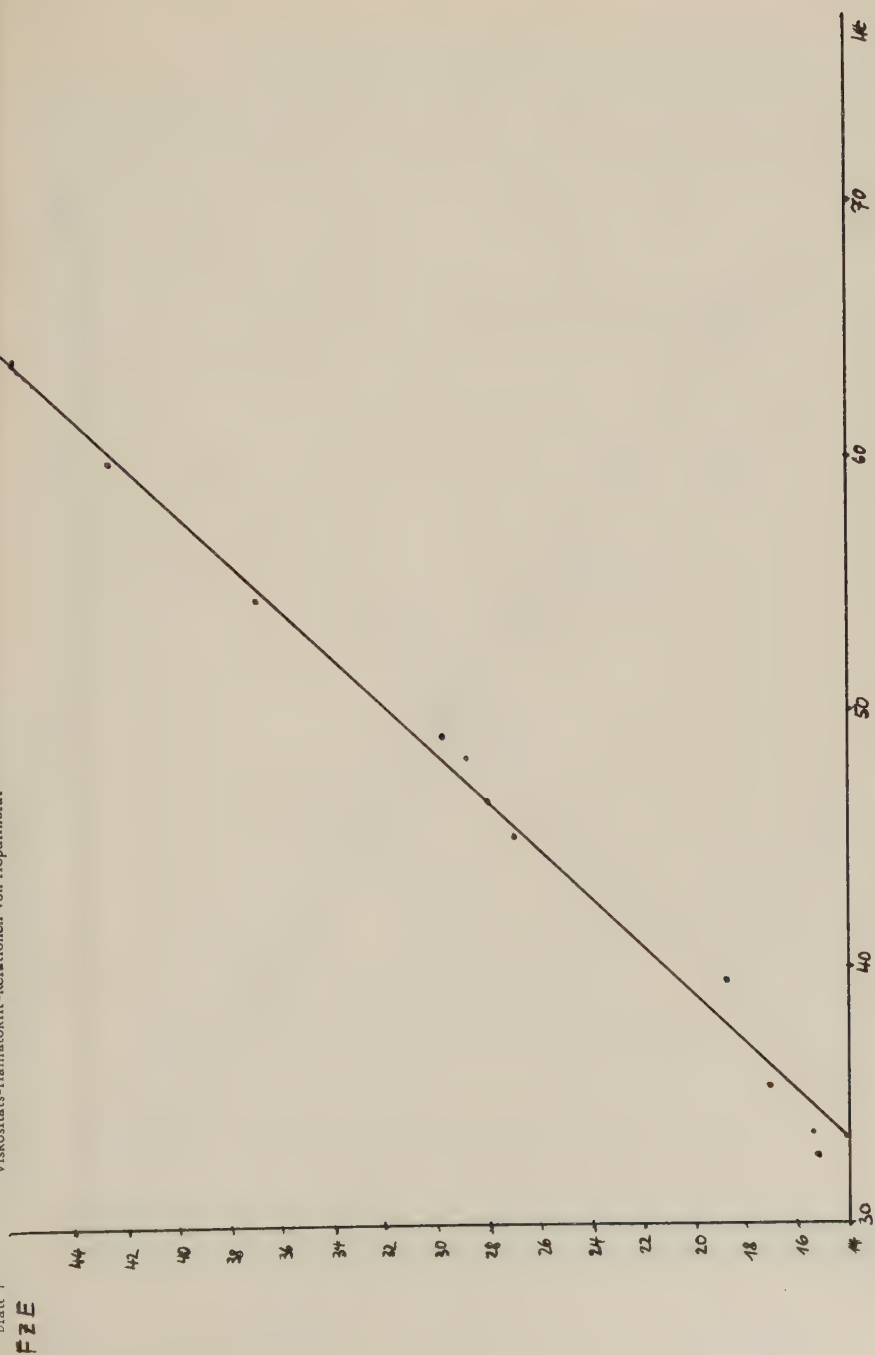


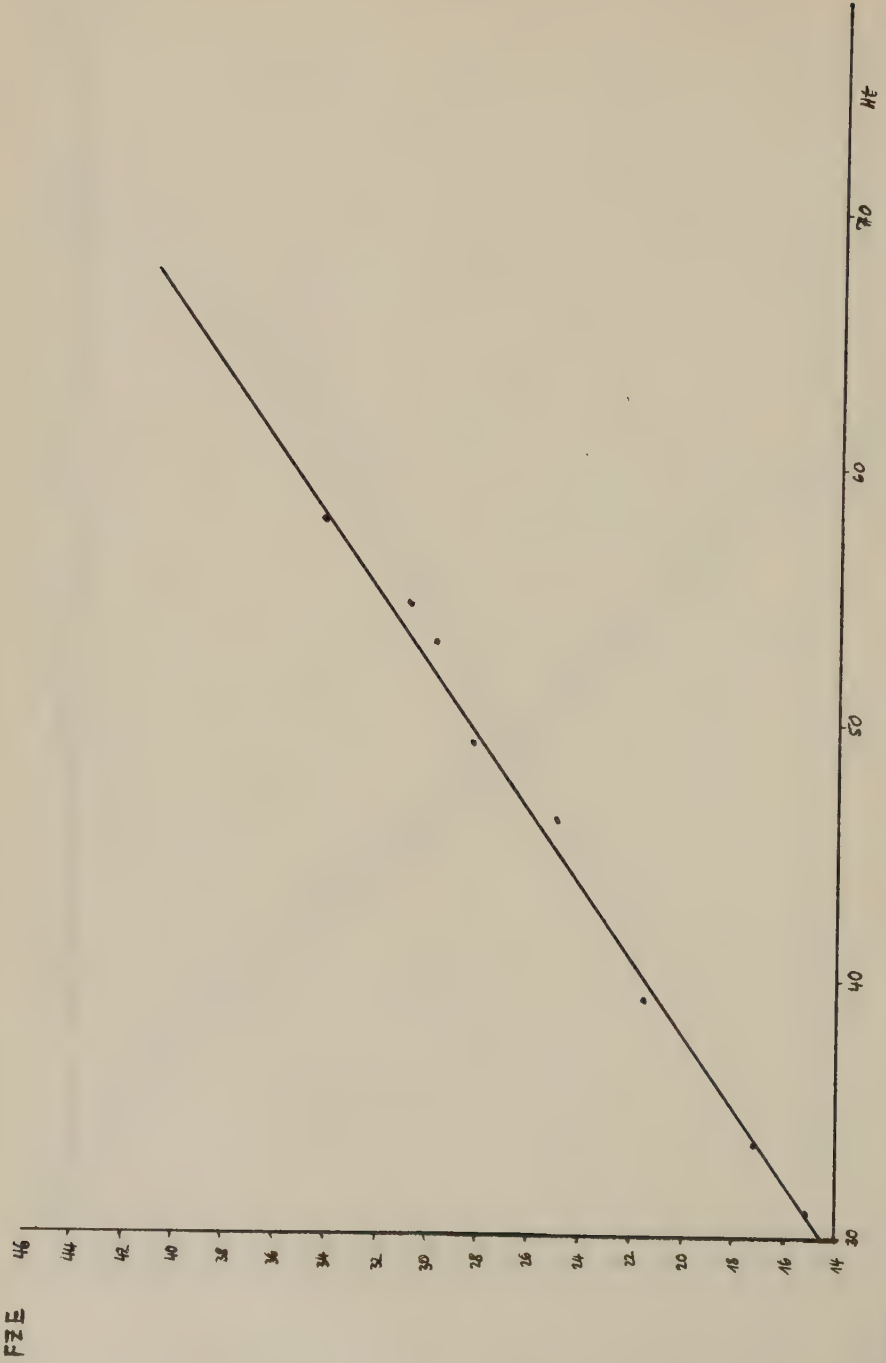
Blatt 4
Viskositäts-Hämatokrit-Relationen von Heparinblut



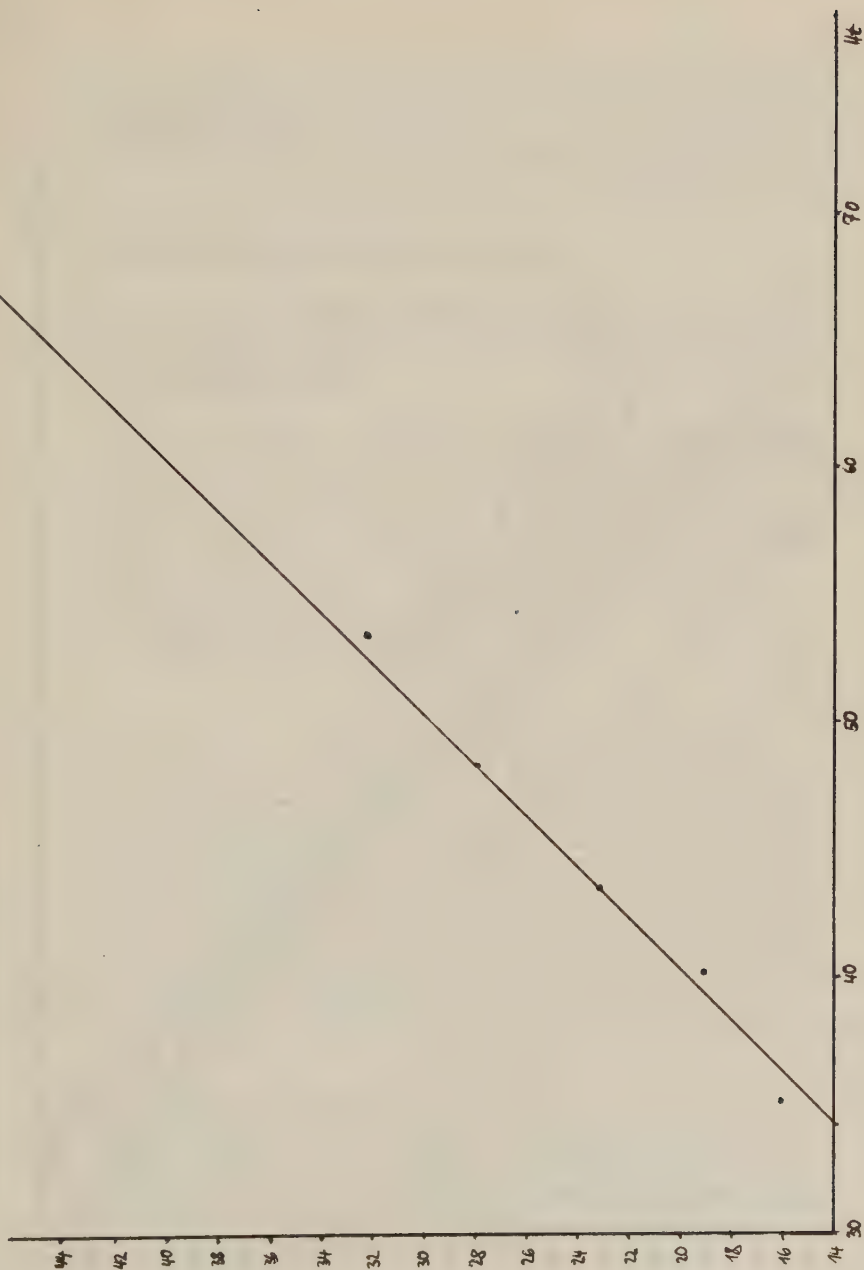
Blatt 6
Viskositäts-Hämatokrit-Relationen. des Heparinblut

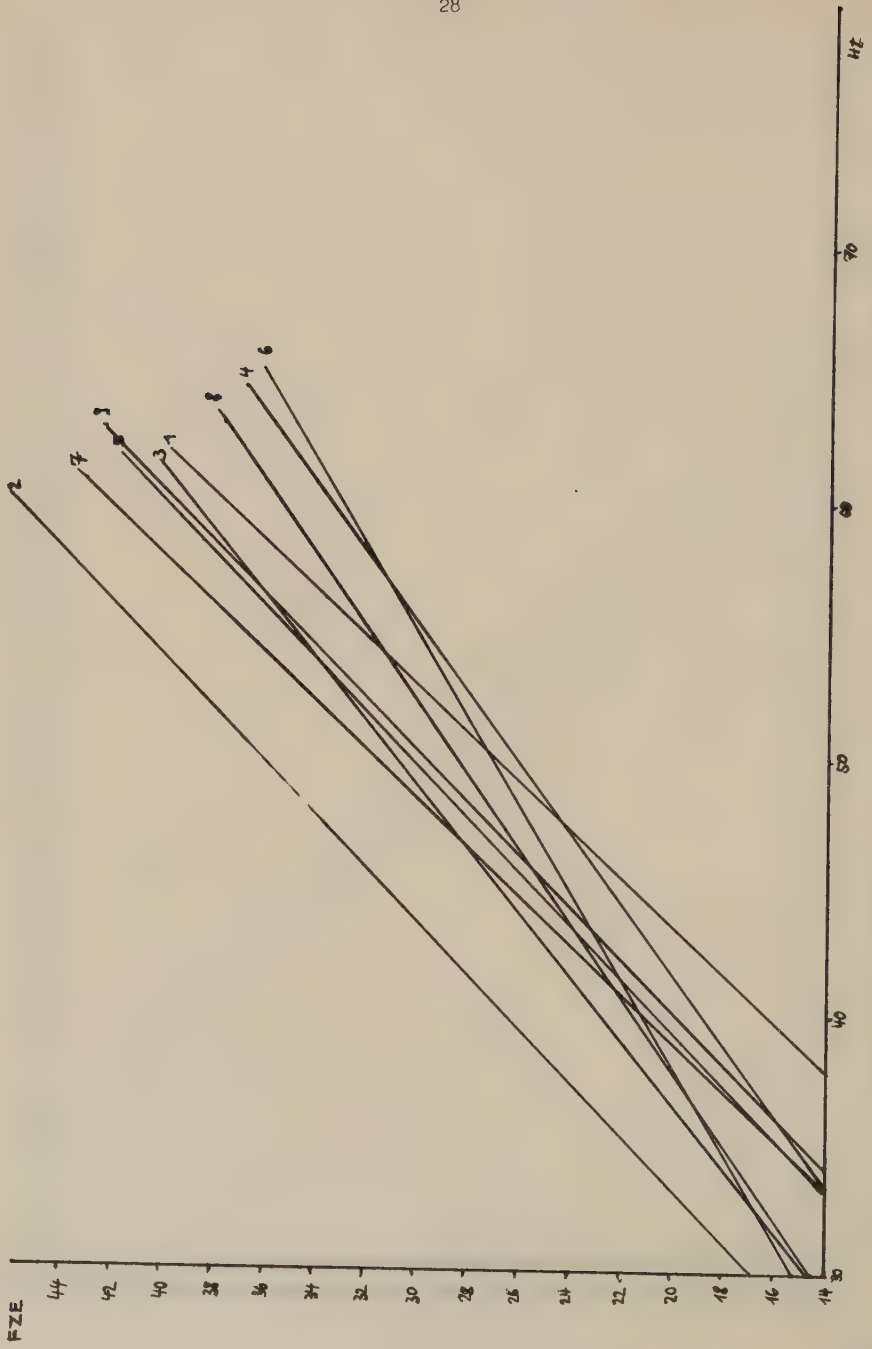
Viskositäts-Hämatokrit-Relationen von Heparinblut



Blatt 8
Viskositäts-Hämatokrit-Relationen von Heparinblut

Viskositäts-Hämatokrit-Relationen von Heparinblut





Änderung der Blutviskosität während der fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase

=====

Biochemische Grundlagen der Fibrinolyse

Die klinische Fibrinolysetherapie stellt neben der operativen Entfernung von Thromben oder Emboli die einzige Möglichkeit einer Thrombosebehandlung dar.

Basis der Wirkung der Fibrinolytika stellt das fibrinolytische Fermentsystem des Blutes dar, dessen Reaktionspartner erst in letzter Zeit genügend identifiziert und biochemisch charakterisiert werden konnten (78, 79, 80, 44). Nach der zur Zeit üblichen Ansicht lassen sich drei Reaktionsschritte unterscheiden:

1. Bildung von Aktivatoren des Plasminogens
2. Umwandlung des Plasminogens in Plasmin
3. Fibrinspaltung durch Plasmin.

Die Bildung von Plasminogenaktivatoren unter natürlichen und exogen induzierten Bedingungen ist noch Gegenstand lebhafter Auseinandersetzung. Als besonders bedeutungsvoll hat sich die Reaktion plasmatischer Faktoren mit exogenen Aktivatoren ergeben. Die derzeit bedeutendsten Thrombolytika stellen die im Kulturfiltrat von β -hämolyisierenden Streptokokken der Lancefieldgruppe C entdeckte Streptokinase und die im Nierengewebe gebildete Urokinase dar. Wegen des Problems der Antigenität der Streptokinase liegen die theoretischen Vorteile auf seiten der Urokinase, deren praktische Herstellung aber erhebliche Schwierigkeiten bereitet.

Bezüglich der Plasminogenaktivierung durch Streptokinase liegen zwei Hypothesen vor. Die Theorie von Astrup und Mitarb. (2), die neuerdings wieder von Okamoto (68) modifiziert vertreten wird, nimmt neben einem inaktiven Plasminogen im Plasma noch einen (oder 2) inaktiven, eigenständigen Proaktivator an.

Nach einer anderen Hypothese, die nach der Gesamtheit der vorliegenden Literatur (43,44, 53) besser gestützt zu sein scheint, sind Plasminogen- und Proaktivatoreigenschaften auf unterschiedlichen Peptidsequenzen ein und desselben Moleküls lokalisiert. Die Aktivatorbildung ist danach keine enzymatische Reaktion, sondern eine Komplexbildung zwischen Proaktivator-Plasminogen (PP) und Streptokinase, wie aus der physikalisch-chemischen Analyse der Molekulargewichte der Reaktionspartner und des Reaktionsproduktes zu ersehen ist (16). Durch Änderung der Tertiärstruktur des Plasminogenmoleküls sollen bei der Komplexbildung aktive Zentren freigelegt werden. Dieser so entstandene Aktivator katalysiert dann die direkte Umwandlung von weiterem Proaktivator-Plasminogen in Plasmin.

Die aus einer bestimmten PP-Menge unter Einwirkung von SK gebildete Menge Plasmin bzw. Aktivator ist eine Funktion der SK-Konzentration. Allgemein ausgedrückt kann gesagt werden, daß das PP-Molekül durch relativ kleine SK-Konzentrationen in Plasmin und erst durch größere weitgehend in Aktivator umgewandelt wird, wobei die Zunahme der Aktivatorbildung eine Abnahme der fibrinolytischen Aktivität zur Folge hat (45, 63, 99).

Thrombolysemechanismus

Die bisher bekannten Theorien über den Thrombolysemechanismus wurden von Schmutzler (84) zusammengestellt. Neben einer Reihe von Modifikationen stehen folgende Möglichkeiten zur Diskussion:

1. die endogene Thrombolyse
2. die exogene Thrombolyse
3. eine Kombination von endogener und exogener Thrombolyse

Sherry (4), der die Theorie der endogenen Lyse aufstellte, nimmt eine Anreicherung von Plasminogen im Thrombus an. Die von außen in den Thrombus eindringende Streptokinase bewirkt dort die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin, welches die Fibrinlamellen zur Lyse bringt.

Der exogenen Thrombolyse soll nach dieser Theorie keine Bedeutung zukommen. Unter einer exogenen Lyse versteht man die Oberflächen-
andauung des Thrombus durch das plasmatische Plasmin bzw. Adsorption
von Plasminogen an der Thrombusoberfläche und Umwandlung desselben
in Plasmin durch anflutende Streptokinase.

Neuere Untersuchungen (36) weisen jedoch darauf hin, daß die Vor-
gänge bei der Thrombolyse komplexer Natur sind und nicht durch
eines der oben angeführten einfachen Schemata befriedigend gedeutet
werden können. Van de Loo (62) nimmt mit Übereinstimmung von
zahlreichen Autoren an, daß im Regelfall eine Kombination von Endo-
und Exothrombolyse wirksam wird, die endogene Lyse jedoch quanti-
tativ überwiegt.

Die Beantwortung der Frage nach dem Mechanismus der Thrombolyse ist
nicht nur von theoretischem Interesse, beeinflußt doch die Vor-
stellung über den Wirkungsmechanismus die klinische Dosierung mit
Streptokinase. Nach der Annahme eines rein exogenen Lysetypus
würden bereits geringe Dosen Streptokinase mit maximaler Plasmin-
bildung eine optimale Thrombolyse bewirken. Bei hoher Plasminämie
können jedoch - wie im nächsten Absatz deutlicher ausgeführt -
Gerinnungsstörungen mit Blutungsgefahr auftreten. Gegen eine über-
hohe Dosis, die beim rein endogenen Lysetypus am wirkungsvollsten
wäre, sprechen die bei extremer Hypoplasminämie vorkommenden Re-
zidivthromben. Die bei mittelhoher Dosierung eintretende beschei-
dene Plasminämie soll antithrombotisch günstige Nebenwirkungen (65)
haben. Johnson (50) setzte an freiwilligen Versuchspersonen an den
Unterarmen künstliche venöse Thromben und führte dann Lyseversuche
mit niedrigen, mittleren und hohen SK-Dosen durch. Dabei stellte
sich heraus, daß die mittlere Dosierung die besten Ergebnisse bringt.

Bedeutung des Plasmins für die Gerinnungsfaktoren und den Funktions-
zustand der Thrombozyten

Wie Sherry zeigen konnte (87) hat das fibrinolytische System zu den
Substraten Fibrin und Fibrinogen weitgehend gleiche Affinität. In nur

wenig geringerem Maße werden die Faktoren V und VIII von freiem Plasmin angegriffen. Prothrombin und Komplement werden weniger inaktiviert (51). Die Forschung der letzten Jahre hat jedoch ergeben, daß der sogenannte Koagulationsdefekt während der Thrombolysetherapie weniger auf die Verminderung bestimmter Gerinnungsfaktoren, als vielmehr auf den komplexen antikoagulatorischen Effekt der Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte zurückzuführen ist (85). Unter der proteolytischen Einwirkung von Plasmin entstehen Spaltprodukte mit kleinem Molekulargewicht (Fibrinolysopeptide) und solche mit großem Molekulargewicht (Metafibrin). Kowalski (57), Latallo (59) und Bang (3) konnten zeigen, daß ein Teil der Spaltprodukte in einer Frühreaktion als Antithrombin (Antithrombin VI) und in einer Spätreaktion als Fibrinpolymerisationshemmer wirkt. Beide Wirkungen zusammen werden als Antithrombin -VI-Komplex bezeichnet.

Von Bedeutung für die Inhibition der Thrombusneubildung ist auch die Einwirkung der Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte auf die Thrombozyten. Niewiarowsky und Kowalski (67) konnten eine Hemmung sowohl der Thrombozytenagglutination als auch der -adhäsion nachweisen. Außer der direkten Einwirkung der Spaltprodukte ist der Fibrinogen Spiegel bedeutsam für den Funktionszustand der Blutplättchen. Nach Marx (64) ist Fibrinogen nicht nur grundsätzlich adhäsionsnötig, es scheint auch ein Optimum an Fibrinogen für die Plättchenadhäsion zu geben.

Lysedurchführung

Bei den durchgeführten 18 Lysebehandlungen wurden initial immer 250 000 E Streptokinase gegeben. Als Lösungsmittel für Streptokinase diente physiolog. NaCl-Lösung. Die Initialdosis wurde innerhalb von 30 Min. mit einer Motorspritze kontinuierlich infundiert. Im weiteren Verlauf der Lyse wurden stündlich 100 000 E kontinuierlich gegeben. Die Lysedauer war unterschiedlich; höchstens jedoch drei Tage. Unmittelbar nach Beendigung der Lyse wurde mit

der Marcumardosierung begonnen. Die Zeit bis zur vollen Wirksamkeit des Marcumars wurde mit einer sofort nach Absetzen der Streptokinase beginnenden Heparininfusion in einer Dosis von 1000 E/Stunde überbrückt. Heparin wurde im allgemeinen 2 - 3 Tage lang gegeben.

Blutproben wurden aus dem Venenkatheter entnommen. Wegen der im Katheter angereichert vorliegenden Streptokinase wurden die ersten 5 ml nicht verwendet. Die Messungen wurden 2 Stunden nach Beginn der Streptokinaseinfusion und je nach Behandlungsdauer am 2. bzw. am 3. Tag durchgeführt. Gelegentlich wurde nach 4 Stunden gemessen und am 2. Tag ein 2. Wert ermittelt. Letzte Messung erfolgte frühestens 2 Stunden nach Beginn der Heparininfusion.

Bestimmt wurden folgende Werte: Viskosität, Hämatokrit, PAT, PAI, Fibrinogen, Quick und Thrombinzeit.

Ergebnisse

Vier der 18 Lysebehandlungen sind in den Diagrammen 1 - 4 dargestellt. Eingetragen wurden Viskosität zusammen mit Fibrinogen, Quick und Thrombinzeit. Bereits hier zeichnet sich eine gute Korrelation zwischen Viskosität und Fibrinogen ab. Die nach 2 Stunden auftretende Erhöhung der Thrombinzeit ist ein Hinweis auf die Plasminämie und die dabei entstehenden Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukte, welche als Antithrombin-VI-Komplex wirken.

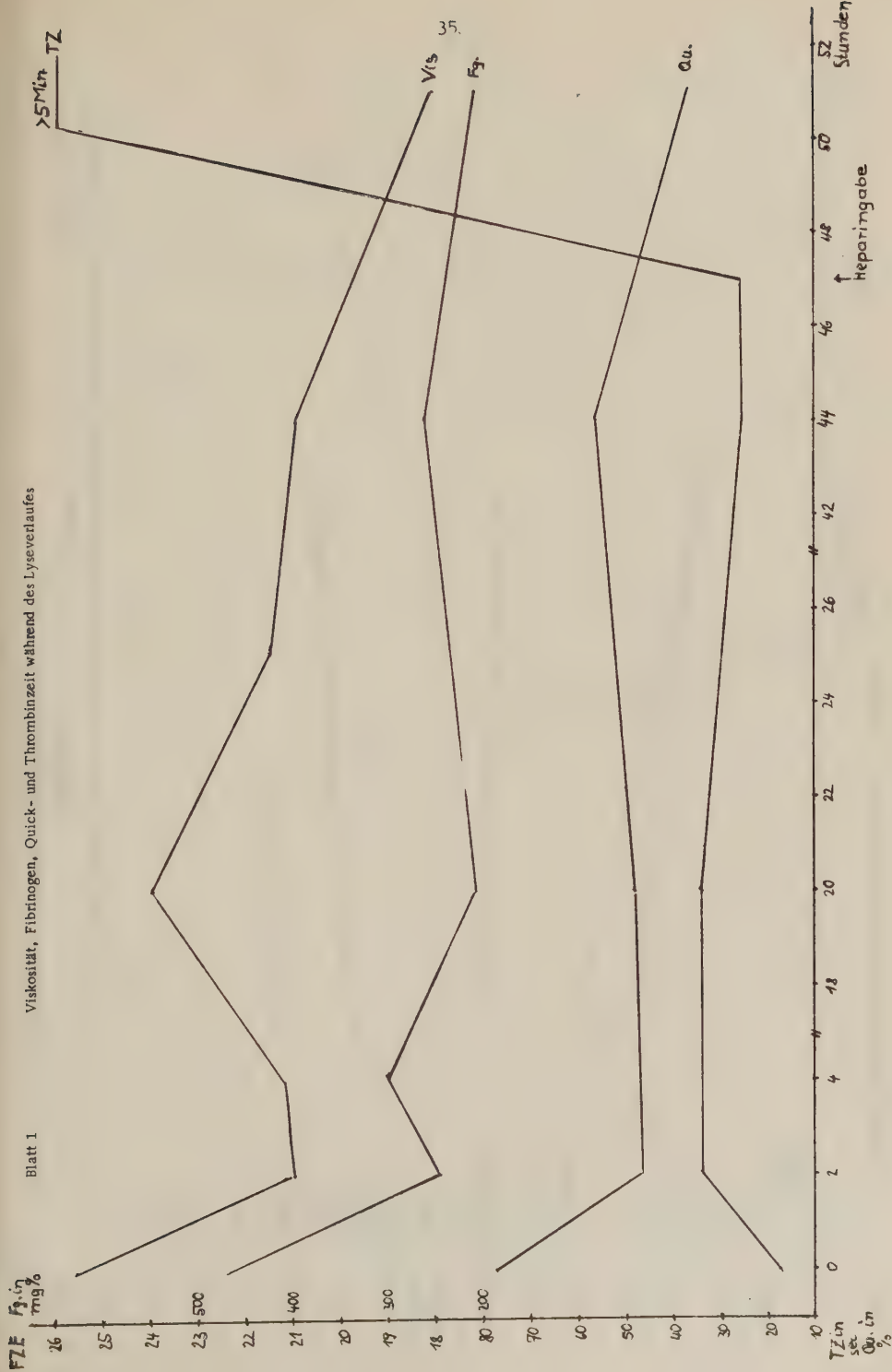
Einen Überblick über sämtliche Lyseergebnisse vermitteln Listen 5 - 7. In ihnen sind die Ab- und Zunahmen von Viskosität, Fibrinogen, PAT, PAI und Quick gegenüber den Ausgangswerten im Durchschnitt aufgeführt. In Diagramm 8 sind die Werte graphisch dargestellt.

Uneinheitlich ist das Verhalten der Plättchenagglutination. Nach einer geringfügigen Abnahme und anschließenden deutlichen Zunahme folgt ein erneutes Absinken und dann wiederum ein Ansteigen beim Heparinwert. Abgesehen von der ganz geringfügigen Zunahme beim 4-Stunden-Wert ist die Plättchenadhäsion während des ganzen Lyseverlaufes vermindert. Nach Heparingabe ist die Adhäsionserniedrigung geringer. Auffallend ist der synchrone Verlauf von PAT, PAI, Viskosität und Fibrinogen.

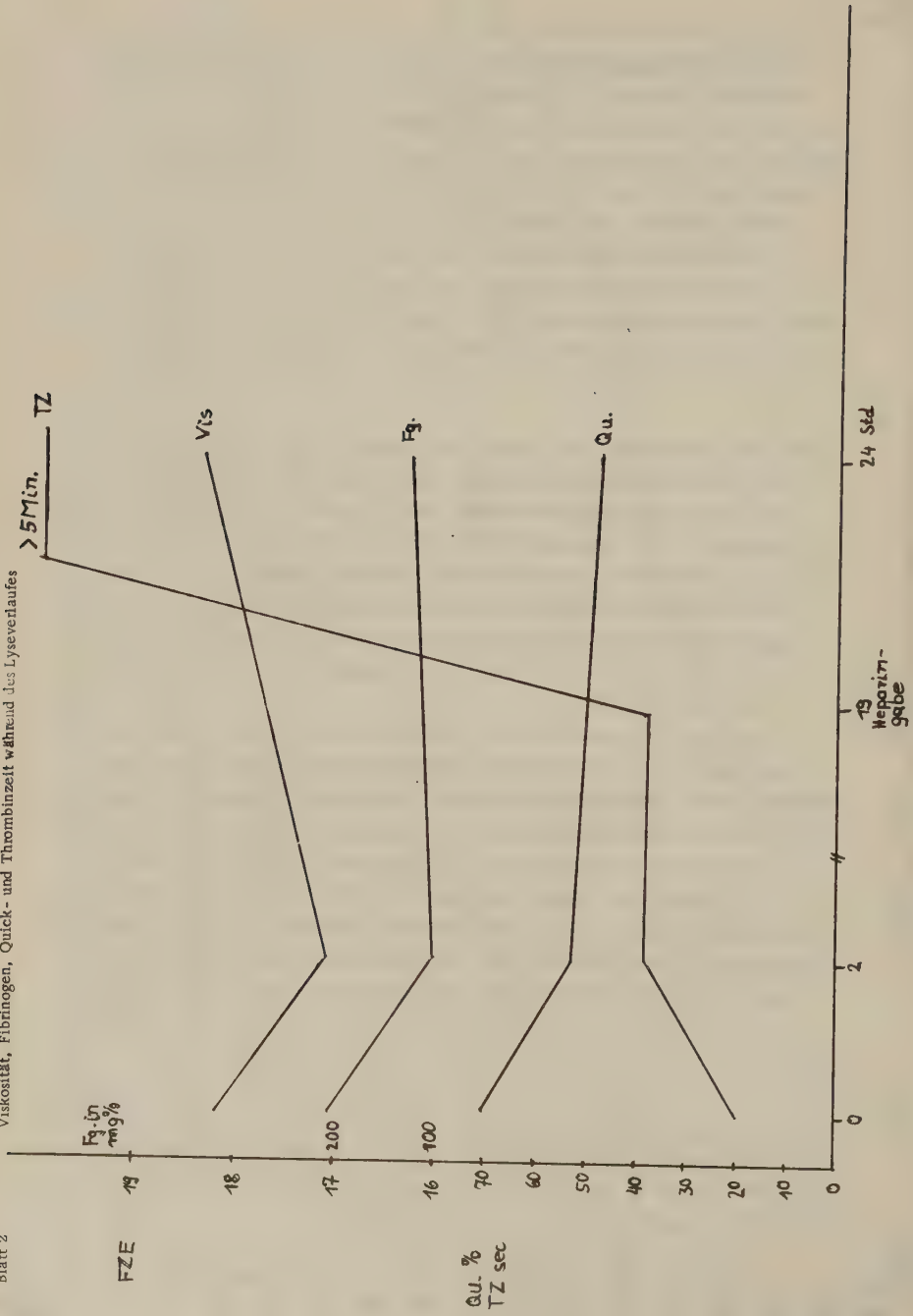
Die während der gesamten Lysedauer zu beobachtende deutliche Verminderung der Viskosität kann sowohl durch die herabgesetzte Plättchenadhäsivität als auch durch den erniedrigten Fibrinogenspiegel gedeutet werden. Wells (98) hat nachgewiesen, daß die Viskosität des Blutes mit zunehmendem Fibrinogenspiegel ansteigt. Diese Viskositätsänderung kann zum einen durch die direkte Strukturänderung des Plasmas bedingt sein. Wie Ehrly (22) darauf hinwies, beeinflußt der Fibrinogenspiegel aber auch die Erythrozytenaggregation, was sich wiederum auf die Viskosität auswirkt. Außerdem vermag das Fibrinogen auf den Funktionszustand der Thrombozyten einzuwirken und so erneut einen Einfluß auf die Viskosität auszuüben.

Diagramm 9 zeigt den bedeutenden Einfluß des Hämatokrits auf die Viskositätsänderung während der Lyse. Daß aber die Viskositätschwankungen nicht allein durch Hämatokritänderung bedingt sein können, zeigt der Kurvenverlauf beim 4-Stunden und 3.-Tag-Wert. Liegt beim 4-Stunden-Wert bei gering erhöhtem Hämatokrit eine noch immer deutliche Abnahme der Viskosität vor, so zeigt sich beim 3.-Tag-Wert bei einer relativ hohen Hämatokritabnahme eine geringere Viskositätsabnahme.

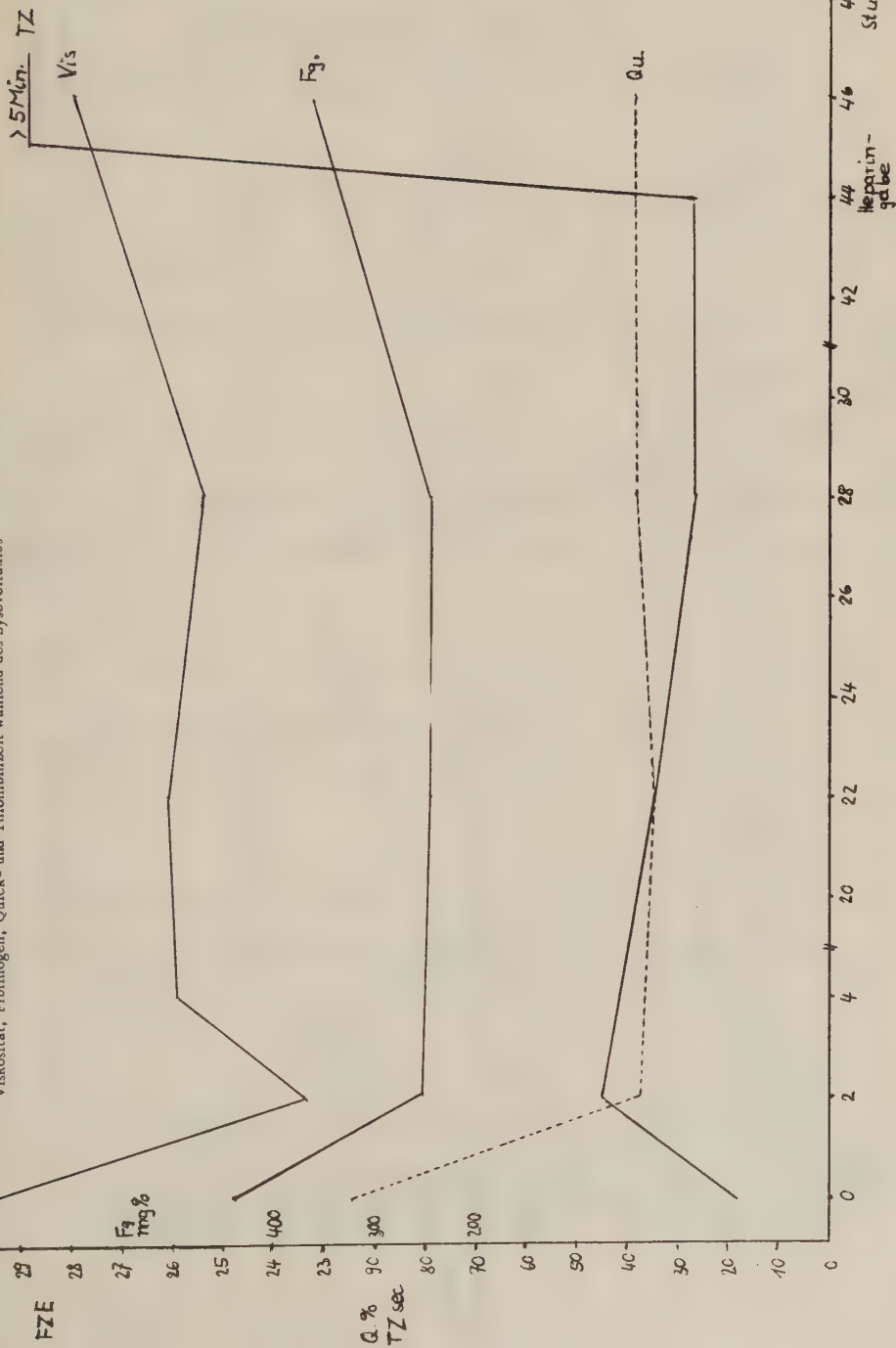
Eine endgültige Klärung der Frage, ob die Viskositätsabnahme hämatokritbedingt sei, bringen Diagramme 10 - 12. In ihnen sind unter Anwendung der im Kapitel Viskosität-Hämatokrit beschriebenen Verdünnungsmethode Hämatokrit- und Viskositätsabhängigkeiten vor und während der Lyse dargestellt. Aus den Kurven ist leicht zu ersehen, daß bei gleichbleibendem Hämatokrit die Viskosität während der Lyse deutlich absinkt, was nur durch eine Veränderung der plasmatischen Komponenten bzw. der Thrombozyten und der Interaktion dieser Bestandteile mit den Erythrozyten erklärt werden kann.

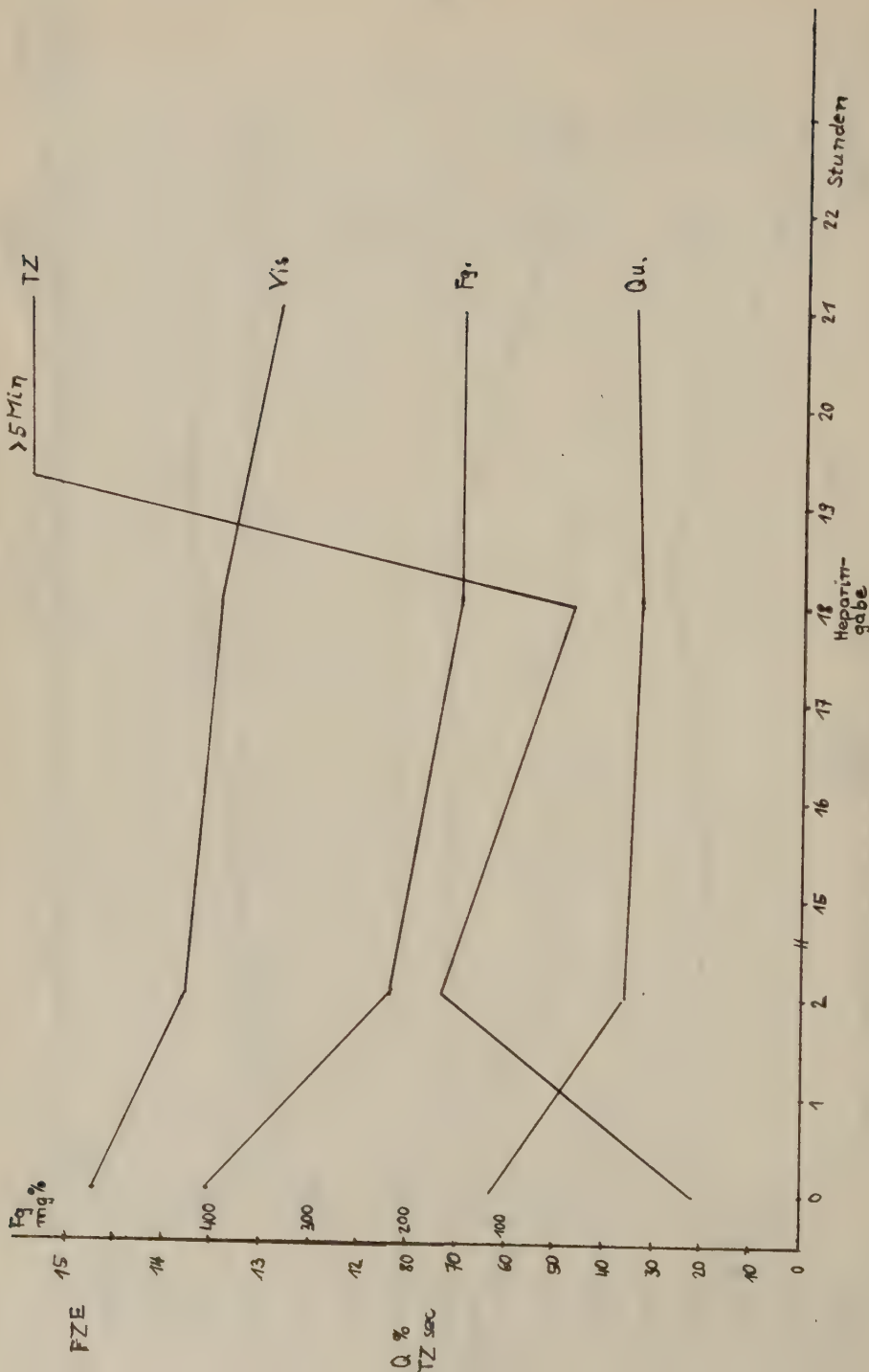


Viskosität, Fibrinogen, Quick- und Thrombinzeit während des Lyseverlaufes



Viskosität, Fibrinogen, Quick- und Thrombinzeit während des Lyseverlaufes





Differenzen gegen Ausgangswerte 1. nach 2 Stunden

	Viskosität in FZE		Hämatokrit in %		Fibrinogen in mg%		PAT		PAI	Quick in %
	+	-	+	-	+	-	+	-		
Lyse 1		1,1		6,5						18
" 2		6,8		2,5						74
" 3		6,1		4,7		347				63
" 4		4,6		3,6						39
" 5		4,6		3,3		223			0,9	31
" 6		0,9				190			1,2	27
" 7		6,3	0,3	2,0		125	2,0	0,5		57
" 8		0,9		1,8		125	0,5		1,4	29
" 10		7,1		5,1		95			2,6	29
" 11		3,5		3,0		113			0,9	22
" 12		6,2		2,4					1,6	22
" 13		4,6		1,2					0,9	53
" 14	3,0		4,0			170	1,0	0,5	0,5	7
" 15		1,1		1,1		105	0,5		0,3	17
" 16		7,7		3,0					0,9	67
" 17		3,6		0,8						53
" 18		8,2		1,9		438				16
Gesamtdifferenzen	3,0	72,3	4,3	43,2	60	1996	4,0	5,5	11,2	624
Durchschnittswerte		69,3		38,5		1936		1,5	10,7	624
		4,1		2,3		176		0,1	1,0	37

Differenzen gegen Ausgangswerte 2. nach 4 Stunden

	Viskosität in FZE		Hämatokrit in %		Fibrinogen in mg%		PAT		PAI	Quick in %
	+	-	+	-	+	-	+	-		
Lyse 5		4,4		1,2						
" 7		3,7		0,1						
" 8	0,3		2,4						0,2	31
Gesamtdifferenzen	0,3	8,1	2,4	1,3					0,3	31
Durchschnittswerte		7,8	1,1						0,3	31
		2,6	0,4						0,1	31

Blatt 6 Lysewerte

Differenzen gegen Ausgangswerte 2. Tag, 1. Wert

Viskosität in FZE		Hämatokrit in %		Fibrinogen in mg%		PAT		PAI		Quick in %
+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
Lyse 1	0,1		7,2	28	165		1,0			24
" 2	5,4		0,4		352					71
" 3	2,8		0,2		350	3,5	3,0			60
" 4	4,7		1,2		258		0			34
" 5	1,6	0,1			260	2,5		0,1		29
" 6	1,2	0,6			190					30
" 7	3,5		2,4		135	1,5				60
" 8		2,9			140					32
" 9	7,5		1,3		63		0			34
" 10	6,0		4,4		50		0			35
" 13	0,2		5,3		215		2,0	1,6		50
" 17	2,1	1,1								51
40										
Gesamtdifferenzen	0,6	35,0	23,1	28	2178	7,5	6,0	1,7		510
Durchschnittswerte		34,4	18,4		2150	1,5				510
		2,9	1,5		179	0,2				43

Differenzen gegen Ausgangswerte 2. Tag, 2. Wert

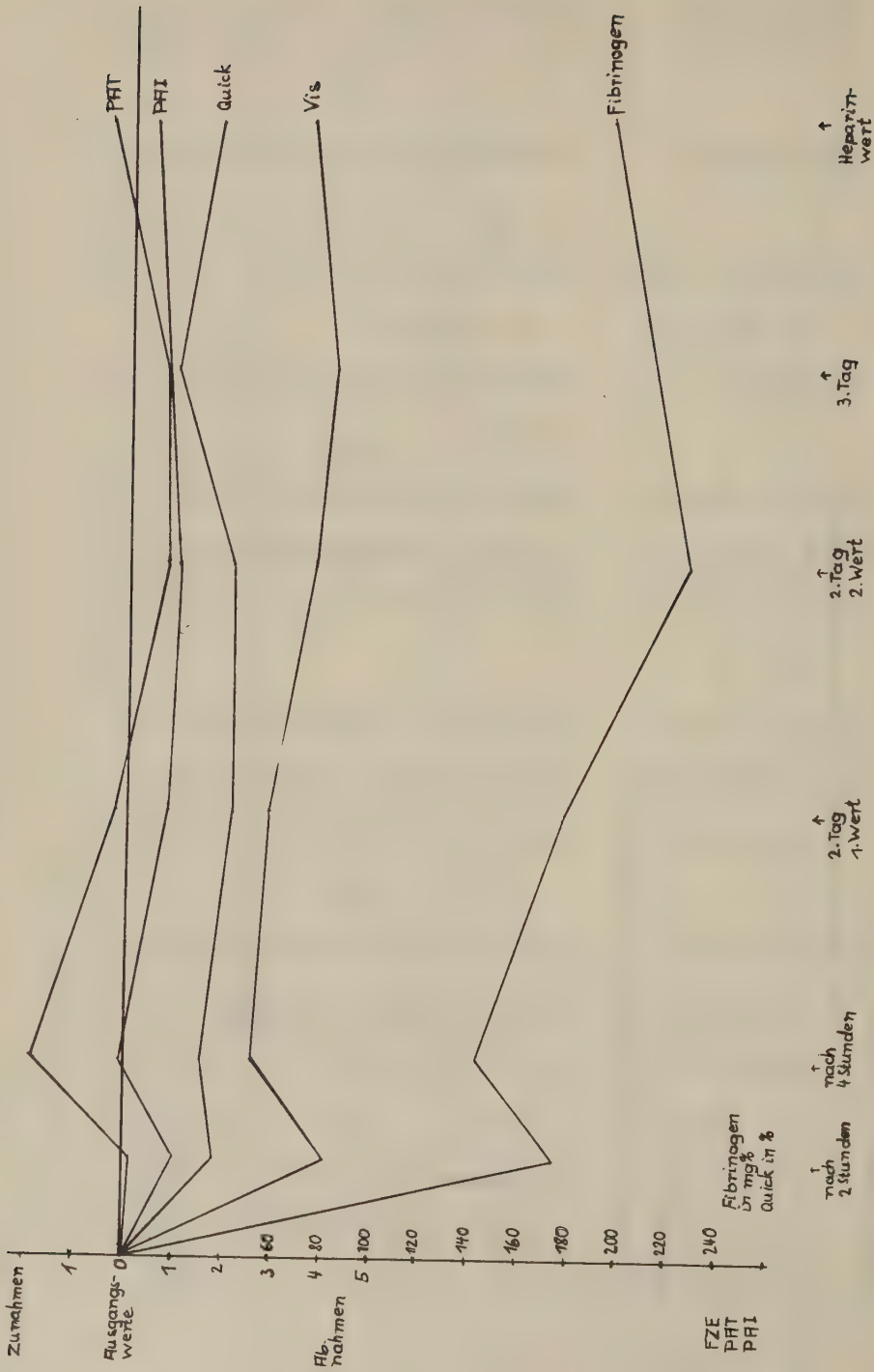
Viskosität in FZE		Hämatokrit in %		Fibrinogen in mg%		PAT		PAI		Quick in %
+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
Lyse 1	0,2		5,8		355		1,0			40
" 4	3,6		2,5							
" 5	4,1		2,0		190					56
" 7	4,1		2,4		142		0,5		1,0	33
" 9	7,6		1,2							
Gesamtdifferenzen	19,4		13,9		687		1,5		1,0	129
Durchschnittswerte	3,8		13,9		687		1,5		1,0	129
			2,8		229		0,8		1,0	43

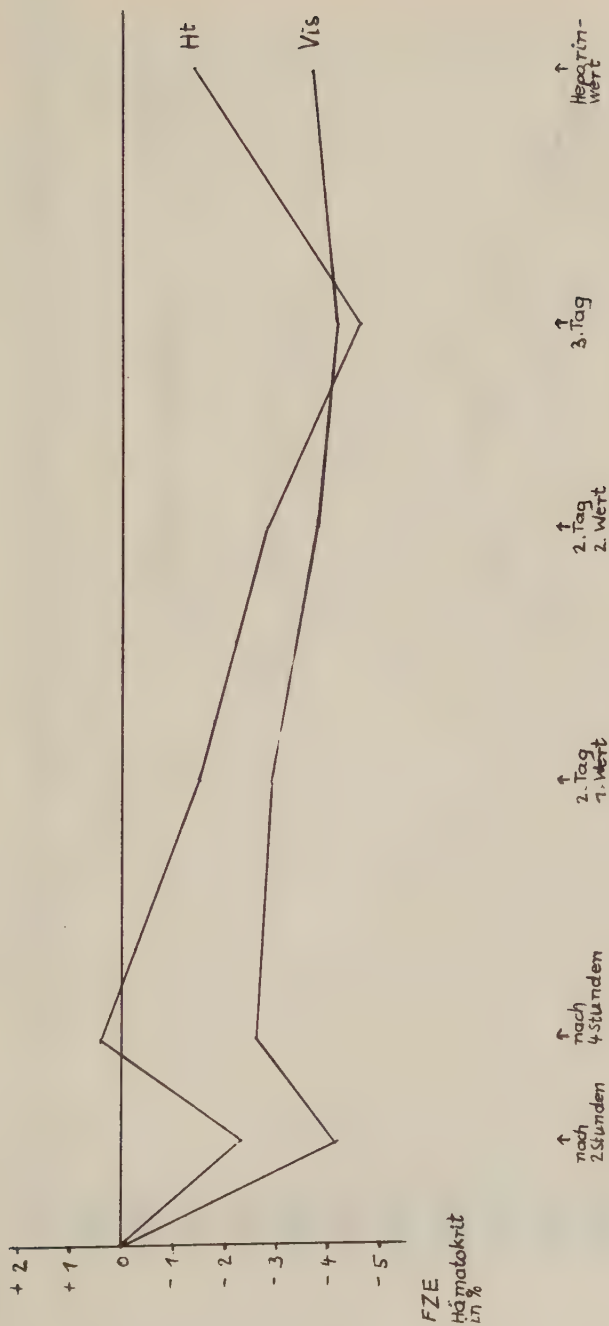
Differenzen gegen Ausgangswerte 3.Tag

	Viskosität in FZE		Hämatokrit in %		Fibrinogen in mg%		PAT		PAI		Quick %
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
Lyse 1	0,6				55			1,0			15
" 5		4,6				205					21
" 9		8,6						0,5			21
Gesamtdifferenzen	0,6	13,2			55	205		1,5			57
Durchschnittswerte		12,6				150		1,5			57
		4,2				75		0,8			19

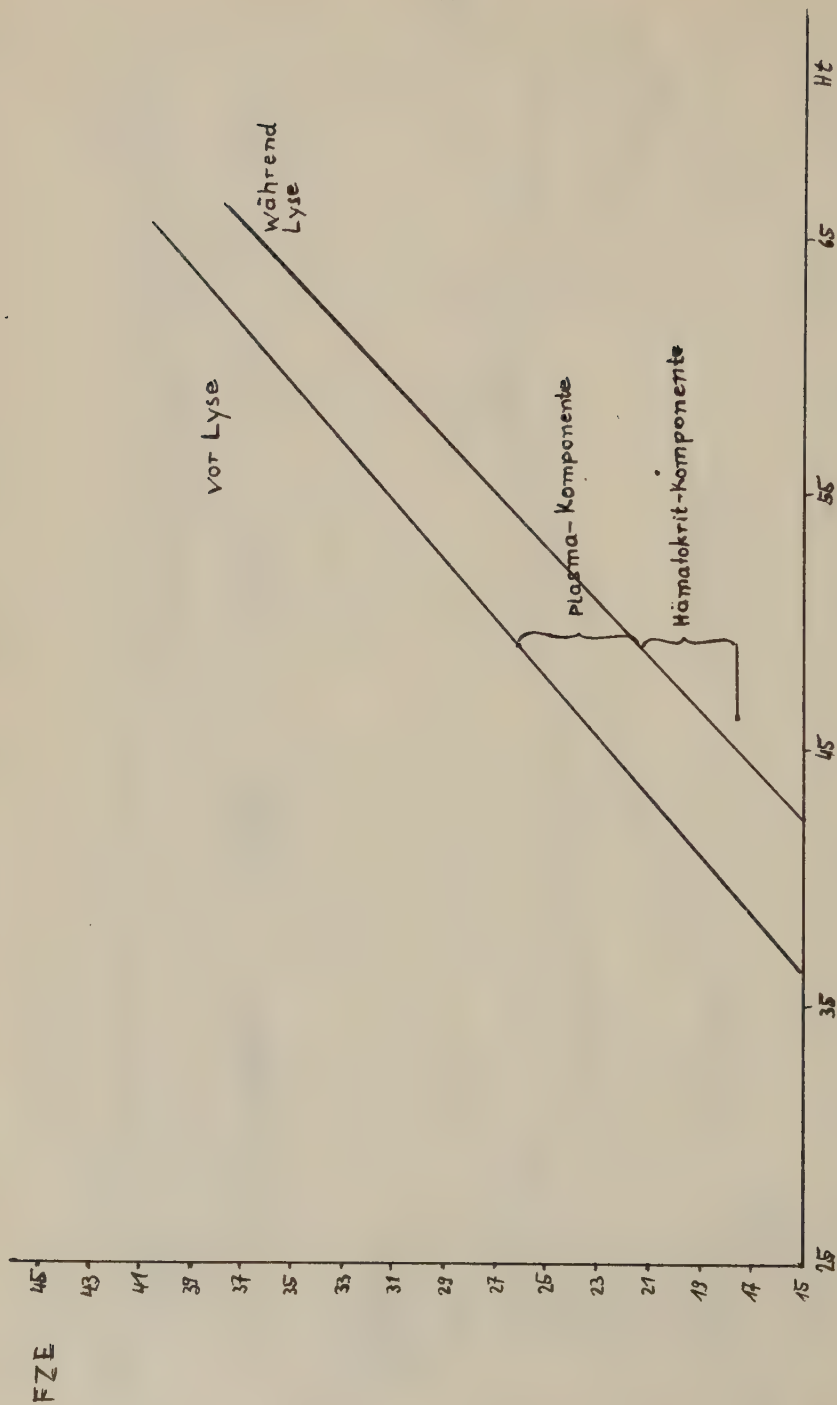
Differenzen gegen Ausgangswerte Heparinprobe

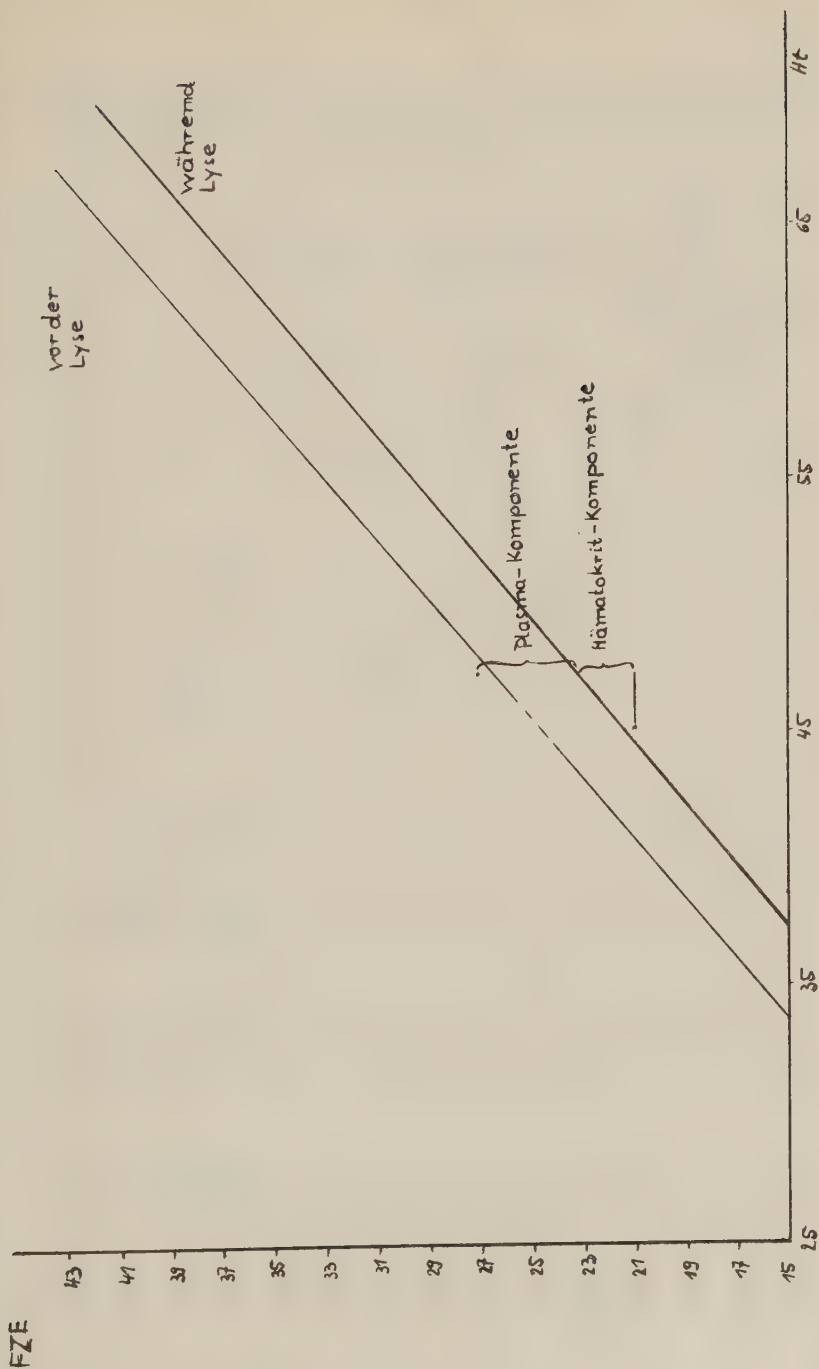
	Viskosität in FZE		Hämatokrit in %		Fibrinogen in mg%		PAT		PAI		Quick %
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
Lyse 3		1,6				367					45
" 4		7,5				260					34
" 5		1,8				260					41
" 6		1,5				72		1,0		1,7	28
" 7						178		0			0
" 8	0,9		6,2			255	2,5	1,5			35
" 9		4,4	0,6					0,5			27
" 10		3,6				75		0,5			59
" 11		11,1						0,5		2,8	24
" 12		0,3						0			36
" 13		4,3						0,1		0,5	51
" 14			4,8			180	1,5			0	2
" 15	1,9		2,3			150	3,5			2,4	22
" 16	0,2					78	0,5				79
" 17		10,6				112					56
" 18		1,7				370					47
		9,6						0,1			
Gesamtdifferenzen	3,0	58,0	16,1			2357	8,5	3,0	2,7	7,4	586
Durchschnittswerte		55,0				2357	5,5			4,7	586
		3,7				196	0,4			0,4	37



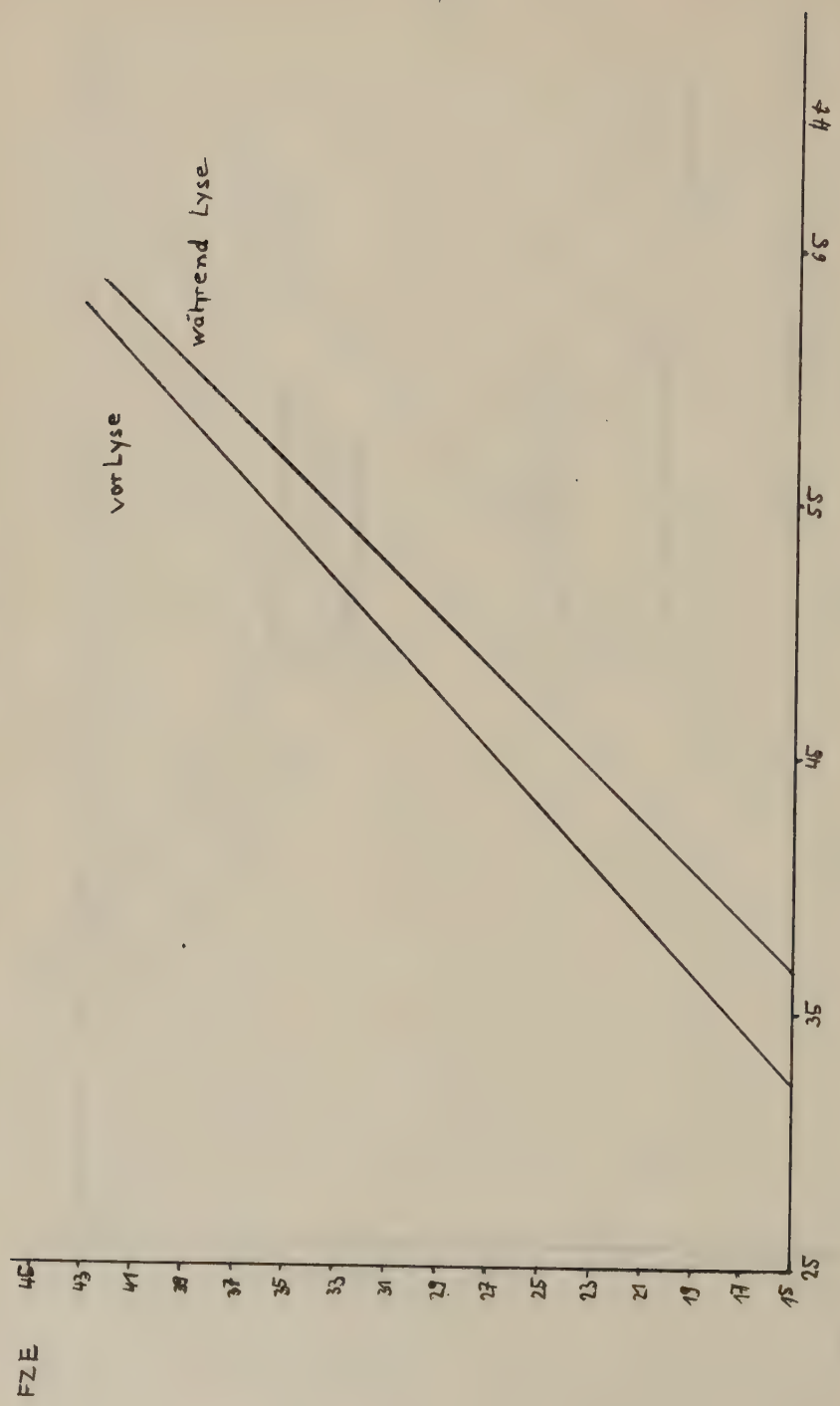


Blatt 10 Viskositäts-Hämatokrit-Relationen vor und während der Lyse





Viskositäts-Hämatokrit-Relationen vor und während der Lyse



Wirkung der Adenylverbindungen auf die Viskosität des Blutes

=====

Adenylverbindungen stellen wirksame Substanzen zur Steigerung der Muskeldurchblutung bei intraarteriellen Infusionen dar. Hess (47, 48) konnte zeigen, daß bei Infusion von 1 mg ATP/Min. in die Arteria femoralis die Ruhedurchblutung in der Wade auf das 10fache anstieg. Dieselbe Wirkung konnte erzielt werden, wenn 2 mg ADP, 6 mg AMP oder 8 mg ADN pro Minute gegeben wurden. Damit verbunden war eine Abnahme der Viskosität des aus der Fußrückenvene ungestaut entnommenen Blutes.

Clarke (14) und Thorp (93) bezeichneten Adenosin und einige seiner Derivate als Vasodilatoren. Born (10), der den Einfluß von ADN und einigen Derivaten auf die Plättchenaggregation untersuchte, fand, daß diejenigen Substanzen, die eine Hemmung der Plättchenaggregation zeigten auch Vasodilatoren waren. Er vermutete, daß dieser Effekt auf die Blutplättchen und die glatte Gefäßmuskulatur durch gleiche Rezeptoren vermittelt werde. Als Kritik an diesen Untersuchungen kann man anführen, daß die Durchblutungszunahme, welche mit Venerverschlußplethysmographie gemessen wurde, allein durch vasodilatorische Eigenschaften der Substanzen erklärt wurde. Unberücksichtigt bei diesen Untersuchungen blieb der Einfluß der Substanzen auf die Viskosität des Blutes, welche allein und zusammen mit Änderung des Gefäßmuskeltonus die Regulation der Durchblutung besorgt.

Die durch Adenylverbindungen bedingte Viskositätsänderung dürfte durch eine Änderung des Funktionszustandes der Thrombozyten bewirkt werden.

Beziehungen des Adenylsäuresystems zu den Thrombozyten

Born (6) stellte 1956 fest, daß die Blutplättchen ATP in außer-

ordentlich hoher Konzentration enthalten. Wie er später (7, 8) zeigte, wird ein Großteil dieses ATP sofort abgebaut, wenn sich die Plättchen in gerinnendem Plasma befinden. Auch beim Eintritt der viskösen Metamorphose tritt der sofortige Abbau ein (101). Es wurde dann die Hypothese aufgestellt, daß durch den Abbau der an der Oberfläche der Plättchen lokalisiert liegenden ATP die negative Ladung der Plättchen abnimmt und damit ihr Bestreben aneinanderzuhaften erhöht wird.

Hellem (46) beobachtete als erster, daß die Adsorption von Blutplättchen an Glas von der Anwesenheit von Erythrozyten abhängig war. Er isolierte aus den Erythrozyten eine Substanz, mit welcher die Adsorption induziert werden konnte und welche später von Gaarder (31) als ADP identifiziert wurde.

Der Zusatz von ADP zu Citratplasma oder heparinisiertem Plasma bewirkt bei den Blutplättchen eine sofortige Aggregation großen Ausmaßes (9). Die durch ADP ausgelöste Aggregation konnte durch EDTA gehemmt und bei Zusatz von Ca erneut ausgelöst werden. Auch Ca alleine vermochte manchmal eine Aggregation im Citratplasma auszulösen.

Die durch ADP induzierte Aggregation kann durch AMP und ADN gehemmt werden. Adenosin zeigte den größeren Hemmeffekt. Weniger wirkungsvoll zeigte sich ATP. Eine Reihe weiterer Nukleoside (wie z.B. Guanosin oder Inosin) wurden überprüft (15); sie erwiesen sich als bei weitem weniger wirksame Inhibitoren als die oben angeführten Substanzen.

Beim Aggregationsablauf soll ADP mit dem Adeninteil des Moleküls über Wasserstoffbrückenbindung an der Oberfläche der Thrombozyten fixiert werden. (32). Die auf diese Weise eingeführten Pyrophosphatgruppen an der Plättchenoberfläche sollen mit Hilfe von Ca-Komplexbildung Brücken zwischen den einzelnen Plättchen liefern und so die Aggregation bewirken. Die Inhibitoren besetzen wahrscheinlich dieselben Stellen an den Thrombozyten wie ADP,

vermögen jedoch keine Pyrophosphatgruppen zu liefern. Born beobachtete, daß die unter ADP entstandenen Thrombozytenaggregate sich nach einiger Zeit wieder auflösten. Er führte dies auf den Abbau von ADP zu AMP und ADN zurück, die nicht nur keine Aggregation verursachen, sondern wirksame Inhibitoren darstellen.

Als Ursache der Plättchenaggregation vermutete Spaet (90) einen energieverbrauchenden Prozeß. Die Umwandlung von ADP in AMP sollte die für die Aggregation notwendige Energie liefern. Im Gegensatz dazu nahm Salzman (82) an, daß eine in der Plättchenmembran lokalisiert liegende ecto-ATPase durch ständige Energielieferung die Plättchen in einem "unklebrigen" Funktionszustand hält. Der Zusatz von ATP fördert diesen Vorgang und wirkt demzufolge deaggregierend. ADP andererseits blockiert durch Produkthemmung die energieliefernde Spaltung von ATP durch die ATPase. Dabei verändern die Plättchen ihre Gestalt (102) und werden klebrig. ADP wird stufenweise dephosphoryliert bis zum ADN, welches von den Plättchen aufgenommen wird. Salzman vermutete, daß dieses ADN für die ATP-Synthese verwendet wird und versucht auf diese Weise die Inhibitorwirkung von AMP und ADN zu erklären.

In neueren Untersuchung (71. 3) konnte jedoch nachgewiesen werden, daß das zugefügte ADP während der Aggregation durch eine Nukleosiddiphosphokinase hauptsächlich in ATP überführt wird. Außerdem konnte gezeigt werden, daß eine Plättchendeaggregation auch dann noch stattfindet, wenn das die Plättchen umgebende ADP in einer 4 bis 5 mal höheren Konzentration vorhanden ist, als es zur Aggregation benötigt wird. Diese Beobachtungen lassen sich mit den oben angeführten Hypothesen nicht erklären und sind ein Hinweis darauf, daß die Erforschung der Wirkung des Adenylsäuresystems auf die Thrombozyten noch nicht abgeschlossen ist.

Ergebnisse

1. In vitro Versuche mit ATP

Blut wurde ungestaut mit einer Plastikspritze entnommen und dabei heparinisiert (100 E/ml). Im ersten Fall wurde ATP in einer Menge von 0,01 mg/ml zugegeben, in den übrigen Fällen wurde 0,005 mg/ml zugesetzt. Zur Konstanzhaltung des Hämatokrits wurden bei der Vergleichsmessung 2 ml Heparinblut jeweils mit 0,2 ml physiolog. NaCl-Lösung verdünnt.

Meßergebnisse

	Viskosität Heparinblut 100, E/ml	Viskosität Heparinblut + ATP
1.	23,2 FZE	19,8 FZE (0,01 mg ATP/ml)
2.	14,9 "	15,2 " (0,005 mg ATP/ml)
3.	32,4 "	30,2 " "
4.	17,6 "	17,3 " "
5.	15,9 "	15,8 " "
6.	17,4 "	16,9 " "

Die bei Fall 2 aufgetretene geringfügige Viskositätszunahme von 0,3 FZE ist wegen der extrem niedrigen Ausgangsviskosität ohne Bedeutung. Auch bei den drei letzten Messungen konnte wegen der relativ niedrigen Heparinviskositätswerte keine allzu starke Abnahme bei ATP erwartet werden.

2. ATP- bzw. Lävadosininfusionen

Lävadosin ist ein Muskel-Coferment-Gemisch. 10 ml davon enthalten:

30 mg Dinatriumdihydrogen-Adenosintri-
phosphat

20 mg Adenosin-diphosphorsäure
+ Adenosinmonophosphorsäure

15 mg Guanosinmonophosphorsäure
 50 mg Adenosin
 10 mg Guanosin
 50 mg Inosin
 10 mg Uridin

10 ml Lävadosin wurden zu 40 ml physiolog. NaCl-Lösung gegeben und mit einer Motorspritze kontinuierlich mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/Min infundiert. Bei den ATP-Infusionen wurden 5 ml ATP, welche 50 mg ATP enthielten, zu 45 ml physiolog. NaCl-Lösung gegeben und wie oben angeführt infundiert.

Viskositäts- und Hämatokritmessung erfolgte unmittelbar vor Infusionsbeginn und in teilweise unterschiedlichen Zeitabständen während und nach der Infusion.

Meßergebnisse

Die in Tabelle 1 und 2 zusammengefaßten Meßergebnisse zeigen eine annähernd gleichwertige Abnahme der Viskosität während und nach der Infusion. Dabei scheint zwischen ATP- und Lävadosininfusion kein allzugroßer Wirkungsunterschied zu bestehen. Ein Vergleich von einer, an zwei aufeinanderfolgenden Tagen am selben Patienten durchgeführten ATP- und Lävadosininfusion ist auf Blatt 3 vermerkt. Nach einer deutlichen Abnahme der Viskosität während der Infusion ist nach Infusionsende ein Anstieg zu verzeichnen, der aber unter dem Ausgangswert bleibt. Zu beachten ist der stufenweise Abfall der Viskosität während der Lävadosininfusion.

Die letzten Messungen wurden im allgemeinen 10 bis 15 Minuten nach Infusionsende durchgeführt. Von Bedeutung ist, wie Fall 14 bzw. 4 von Liste 1 zeigen, daß die Viskosität nach 25 bzw. 30 Min. noch deutlich erniedrigt ist.

Blatt 4 und 5 enthalten die Meßergebnisse zweier Patienten, bei denen Lävadosin an aufeinanderfolgenden Tagen infundiert wurde. Dabei ist nach jedem Tag eine Abnahme der Viskosität zu verzeichnen, die

nach Erreichung eines Optimums sich in diesem Bereich einzupendeln scheint und wie Patient K im letzten Wert zeigt, wieder leicht anzu-
steigen vermag.

Wie aus den Durchschnittsergebnissen von Tabelle 1 und 2 zu ersehen ist, ergibt sich für Hämatokrit und Viskosität keine einheitliche Relation. Daß die Hämatokritschwankungen nicht Ursache der Viskositätsänderungen sein können, wird durch verschiedene Einzelergebnisse verdeutlicht, aus denen zu erkennen ist, daß Hämatokritanstieg mit Viskositätssenkung und umgekehrt Hämatokritsenkung mit Viskositätsanstieg möglich ist.

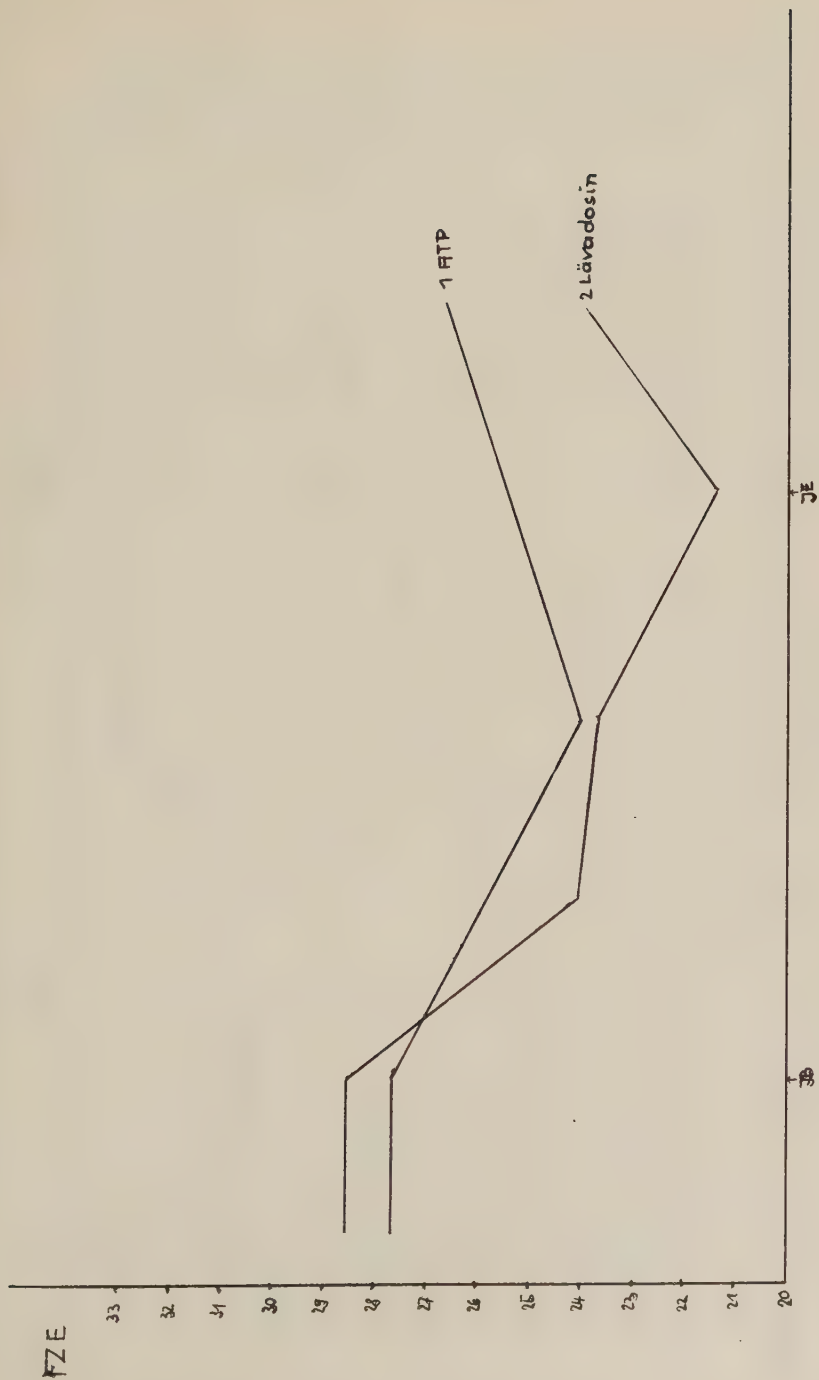
Liste 1: Meßergebnisse bei Lävadosininfusionen

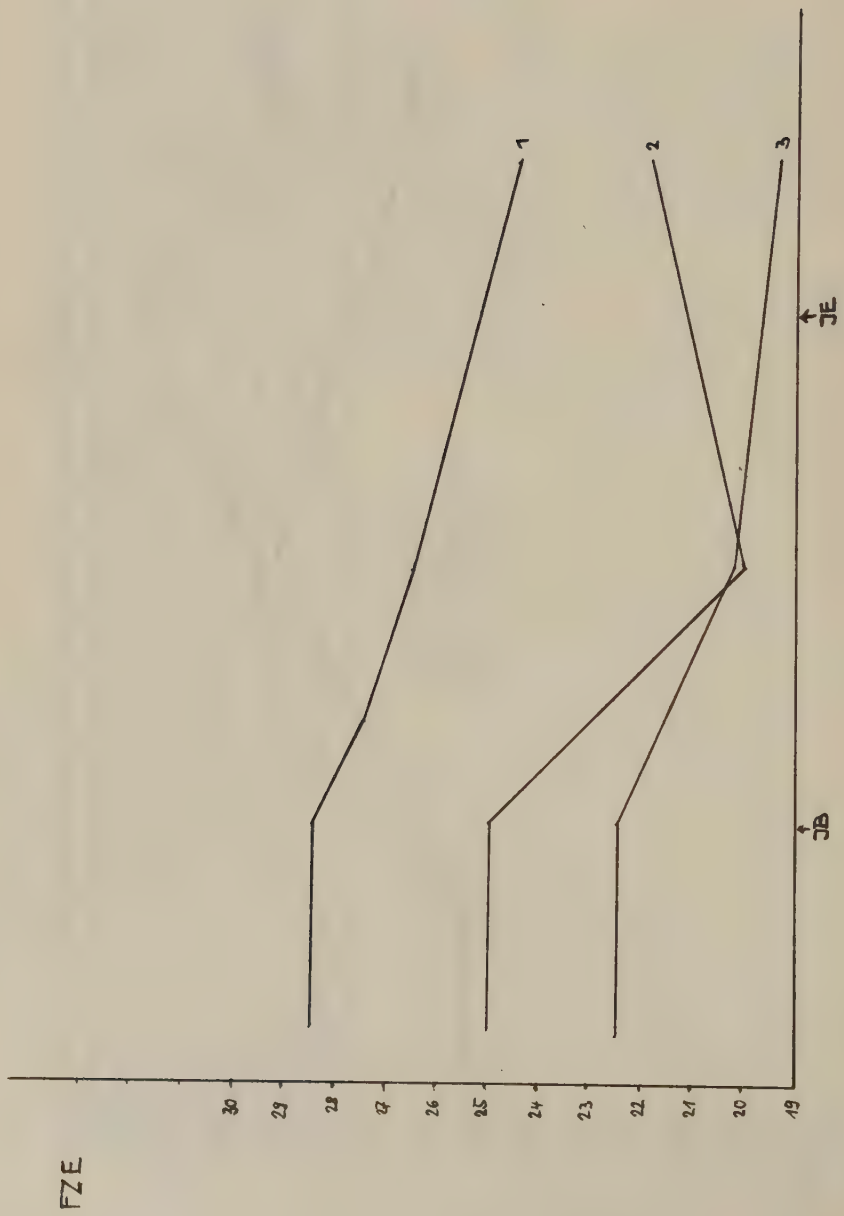
	vor Infusion		5 Min. n. I.B.		15 Min. n. I.B.		30 Min. n. I. B.		Durchschn. wd. d. Inf.		Differenzw. g. Ausg.		nach Infusion		Zeit i. Min. n. I.E.	Differenzw. g. Ausg.		Zeit i. Min. n. I.E.	
	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht		Vis	Ht	Vis	Ht
1	20,8	43,0			20,0	40,5	19,9	40,0	20,0	40,3			18,2	40,2	15			2,6	2,8
2	36,9	57,3	37,4	57,6			38,0	57,6	37,7	57,6	0,8	0,3	36,3	57,5	15		0,2	0,6	
3	30,7	50,6	28,6	49,6					28,6	49,6									
4	28,6	42,6	24,1	42,8	23,7	42,5	21,4	43,3	23,1	42,9	0,3	0,3	23,9	42,6	30			4,7	-
5	28,0	41,4											27,5	41,7	5		0,3	0,5	
6	26,5	40,7					28,5	39,9	28,5	39,9	2,0								
7	29,0	40,7			27,7	40,5			27,7	40,5			30,0	39,5	10	1,0			1,2
8	27,9	40,8			25,3	39,0			25,3	39,0			27,0	40,2	10		0,9	0,6	
9	19,4	41,1			18,6	40,4			18,6	40,4			19,5	40,0	10	0,1			1,1
10	20,4	41,6			21,0	41,0			21,0	41,0	0,6		22,8	40,1	15	2,4			1,5
11	42,0	60,8			39,0	58,6			39,0	58,6			33,4	54,0	15			2,7	1,8
12	36,1	55,8			33,5	55,0			33,5	55,0			31,2	52,3	15			0,8	1,4
13	32,0	53,7			28,0	50,6			28,0	50,6			24,5	47,4	25			4,0	0,7
14	28,5	48,1	27,5	47,7	26,7	47,8			27,1	47,8			24,5	47,4	25		0,5	3,1	
15	25,0	45,0			20,0	44,5			20,0	44,5			21,9	45,5	10			3,1	1,1
16	22,5	45,6			20,2	44,6			20,2	44,6			19,4	44,5	20			3,1	1,5
17	24,6	46,2			21,9	44,8			21,9	44,8			21,5	44,7	10			3,1	1,5
18	16,3	39,8			15,4	38,2			15,4	38,2			15,8	38,0	10			0,5	1,8
19	14,1	35,7			14,0	34,2			14,0	34,2			13,5	34,5	15			0,6	1,2
Gesamtdifferenz										3,4	0,6	35,1	20,2			3,5	1,0	27,2	16,7
Durchschnittsdifferenz gegen Ausgangswerte												31,7	19,6					23,7	15,7
												1,8	1,1					1,5	1,0

Liste 2 Messergebnisse bei ATP-Infusionen

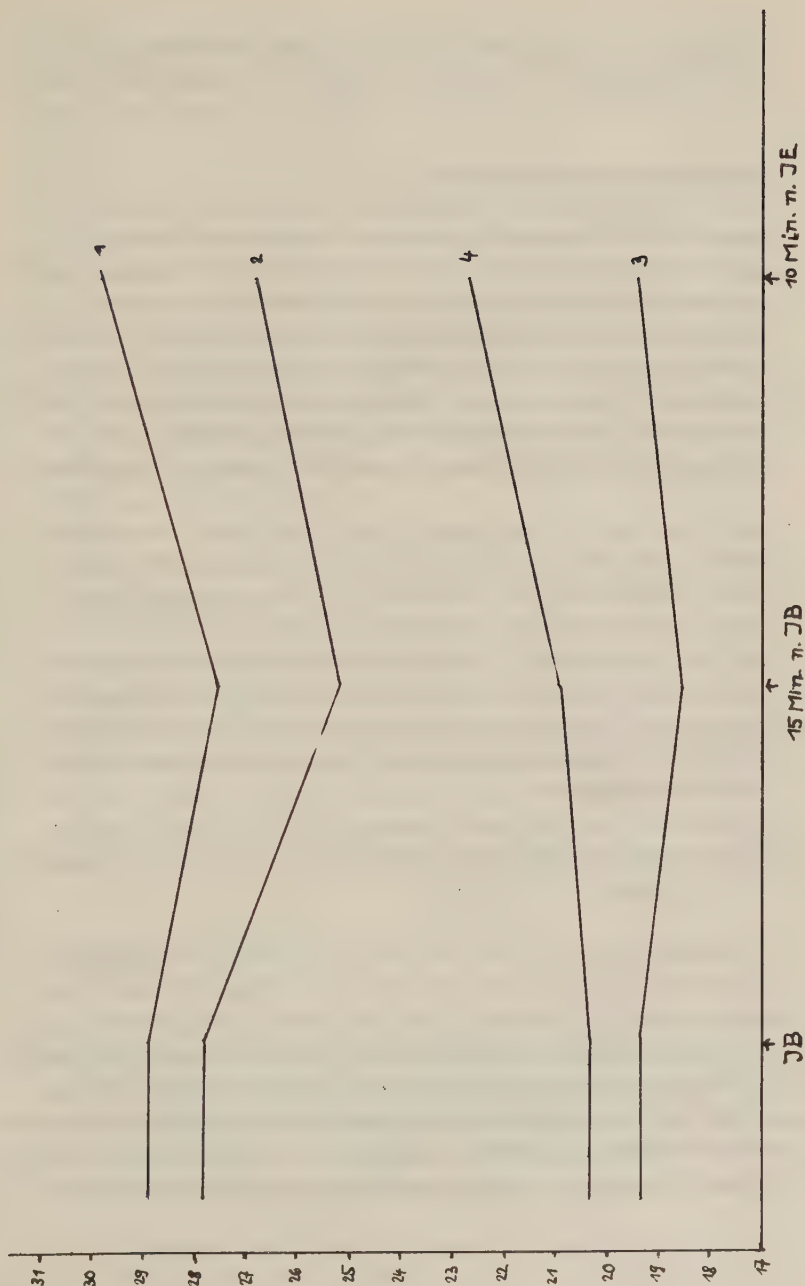
	vor Infu- sion		5 Min. n. I.B.		10 Min. n. I.B.		15 Min. n. I.B.		30 Min. n. I.B.		Durchschn. w. d. Inf.		Differenzw. g. Ausg. +		nach Infu- sion		Zeit i. Min. n. I.B.		Differenz -	
	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht
1	26,2	46,7					25,5	46,8	24,9	46,1	25,2	46,5								
2	30,0	47,3			26,6	46,9			27,0	46,4	26,8	46,7			27,9	46,4	15		2,1	0,9
3	27,7	46,0			24,0	43,8					24,0	43,8			26,7	43,7	15		1,0	2,3
4	23,0	37,8	25,9	38,6			24,0	41,9			25,0	40,3	2,0	2,5						
Gesamtdifferenz																				
Durchschnittsdifferenz																				
gegen Ausgangswerte																				
													2,0	2,5					3,1	3,2
																			3,1	3,2
																			1,6	1,6

Blatt 3 ATP- und Lävadosininfusion an zwei aufeinanderfolgenden Tagen am gleichen Patienten





FZE



Der Einfluß von Rheomacrodex auf die Viskosität des Blutes

Wirkungsweise von Rheomacrodex

Dextran ist ein Polysaccharid, das von *Bacterium Leuconostoc mesenteroides* gebildet wird. Das Nativprodukt enthält rund 200 000 Glukosemoleküle hauptsächlich in 1-6-glykosidischer Bindung. Durch hydrolytische Spaltung werden Bruchstücke gewonnen. Dextran vom Molekulargewicht um 60 000 stellt auf Grund seines kolloid-osmotischen Druckes ein gutes Plasmaersatzmittel dar. Eine 10 %ige Lösung von niedermolekularem Dextran (Molekulargewicht um 40 000 = Rheomacrodex) wird zur Besserung der Mikrozirkulation verwendet.

Wegen seiner kolloidosmotischen Wirkung verursacht Rheomacrodex-infusion eine sofortige Aufnahme von interstitieller Flüssigkeit in das zirkulierende Blut. Replogle (77) führt die dabei eintretende Viskositätsabnahme ausschließlich auf die Hämodilution zurück. Neben den von ihm am Hund durchgeführten Rheomacrodexinfusionen sank die Viskosität deutlich ab. Wurde jedoch bei gleichzeitigiger Zerbe von Erythrozyten der Hämatokrit konstant gehalten, so war keine Abnahme, sondern eher ein geringer Anstieg der Viskosität festzustellen.

Auch wird die Viskosität des Plasmas durch niedermolekulares Dextran nicht herabgesetzt (20, 38, 75).

Von Bedeutung ist noch der viel diskutierte Einfluß von Rheomacrodex auf das Phänomen des "blood sludge". Der Begriff wurde in den 30iger Jahren von Knisely (54, 55, 56) geprägt. Man versteht darunter eine intravasale Aggregation von Erythrozyten. Bei der Aggregation sollen Fibrinogen und Globuline, welche die roten Zellen umhüllen, eine wesentliche Rolle spielen (96). Fahraeus (24) stellte einen Zusammenhang zwischen dieser in vivo Aggregation und Änderungen in der BKS fest und erkannte, daß Plasmaproteinveränderungen die

Erythrozytenaggregation hervorrufen können. Andere Autoren vermuten, daß sludging durch eine niedrige Blutströmungsgeschwindigkeit hervorgerufen werde (73).

Eine Menge Studien (35, 34, 60) zeigen, daß diese Erythrozytenaggregation unter Einfluß von Rheomacrodex reversibel ist. Die Ursache dafür ist zum einen die Hämodilution selbst. Zum andern bewirkt Rheomacrodex durch Einhüllung der Erythrozyten oder Veränderung der Proteinumgebung der aggregierten Zellen einen Einfluß auf die Erythrozytenmembran (5). Der Anstieg der Elektronegativität der Erythrozyten durch Rheomacrodex wurde für den Rückgang der Aggregation als sehr bedeutsam betrachtet, aber Castaneda, Bernstein und Varco (13) fanden, daß höher molekulares Dextran, welches ja Aggregation verursacht, einen stärkeren Anstieg der Elektronegativität zeigt.

Versuchsdurchführung

Bei jeder Infusion wurden 500 ml Rheomacrodex gegeben. Die Infusionsdauer betrug etwa 2 Stunden. Messungen wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt: vor Infusionsbeginn, zu unterschiedlichen Zeiten während der Infusion, kurz vor Infusionsende und zu verschiedenen Zeiten nach Infusionsende. Für die Viskosität-Hämatokrit-Vergleiche wurden vor Infusionsbeginn und kurz vor Infusionsende jeweils 20 ml Blut entnommen, welches heparinisiert wurde (100 E/ml).

Ergebnisse

In Liste 1 sind die 12 durchgeführten Rheomacrodexinfusionen aufgeführt. Durchschnittswerte von Viskosität und Hämatokrit sind im Diagramm 2 dargestellt. Viskosität und Hämatokrit zeigen dabei ein stufenweises Absinken während des Infusionsverlaufes. Von Bedeutung ist, daß bereits 10 - 15 Minuten nach Infusionsbeginn die Viskosität deutlich abgenommen hat. Nach Infusionsende steigt die Durchschnitts-

viskosität bis knapp unter den Ausgangswert an. Wie aus den Einzelmessungen ersichtlich ist, kann bereits 10 Minuten nach Infusionsende die Anfangsviskosität überschritten sein. Andererseits ist es aber auch möglich, daß 40 Min. nach Infusionsende die Ausgangswerte noch nicht erreicht sind. Auffallend ist der relativ starke Abfall des Durchschnittshämatokrits am Infusionsende und im Vergleich zur Viskosität der verhältnismäßig geringe Anstieg nach Infusionsende.

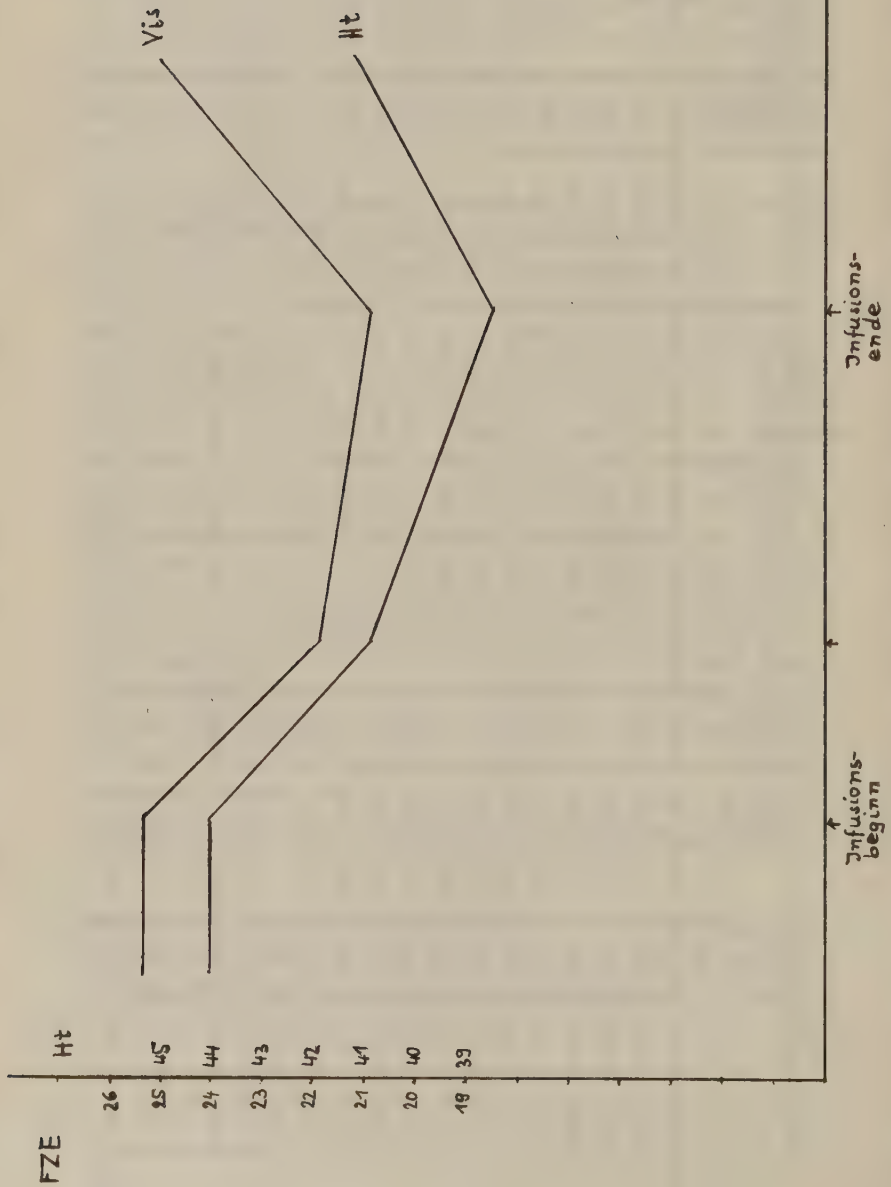
Zur Klärung des Einflusses des Hämatokrits wurde an vier weiteren Rheomacrodexinfusionen die im Kapitel Viskosität-Hämatokrit erwähnte Methode angewandt. Blatt 3 und 4 zeigen die Ergebnisse vor und während der ersten Infusion. In Blatt 4 sind beide Kurven dargestellt. Die Kurven, die die Werte vor Infusion und am Infusionsende enthalten, wurden bei den folgenden 3 Messungen nicht im einzelnen, sondern jeweils gleich zusammen aufgeführt. Nur in einem Fall liegt die Kurve am Infusionsende ganz knapp unter dem Ausgangswert. Die restlichen Ergebnisse weisen darauf hin, daß trotz der starken Hämatokrit- und Gesamtviskositätsabnahme die Viskosität des Plasmas durch das zugeführte hochvisköse Rheomacrodex (32 FZE) leicht zugenommen hat. Die Tatsache, daß zugeführtes Rheomacrodex sich 2 - 3 Stunden im Kreislauf befindet und das noch relativ niedrigen Durchschnittshämatokrits etwa 30 Min. nach Infusionsende lassen vermuten, daß zu diesem Zeitpunkt noch beträchtliche Hämodilution besteht. Die zur selben Zeit wiederum stark angestiegene Viskosität ist ein Hinweis dafür, daß neben der direkten Wirkung des hochviskösen Rheomacrodex noch andere Faktoren, welche die Viskosität steigern, aktiviert worden sind. Auch eine Reihe von Einzelergebnissen, die trotz starker Hämatokritsenkung eine Viskositätszunahme zeigen, bestätigen diese Vermutung.

Blatt 9 zeigt zwei an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführte Rheomacrodexinfusionen an zwei Patienten. Die am zweiten Tag gemessenen Werte liegen jeweils unter denen des ersten.

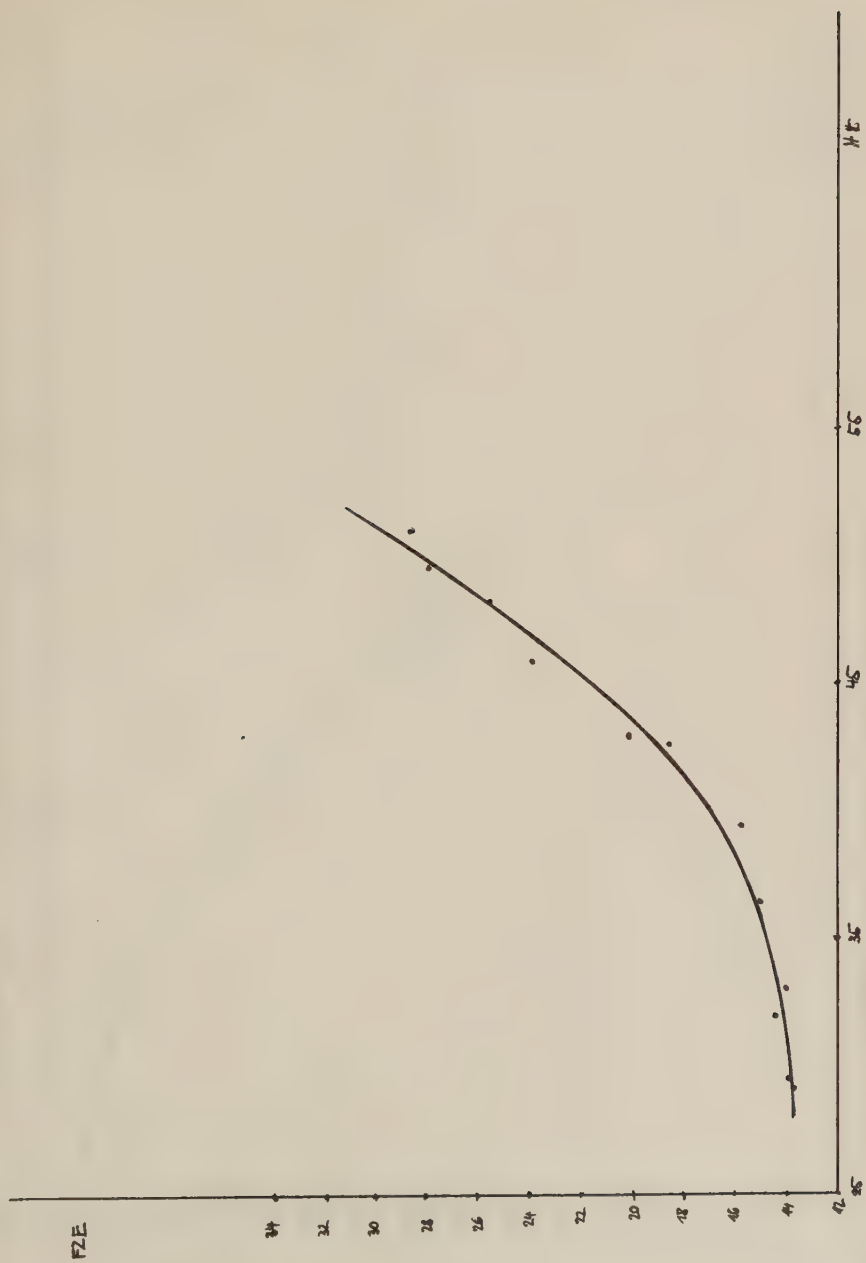
	vor Infusion		wd. Infusion		Zeit- abst. zu IB. Min.	kurz vor Infusions- ende		Durchschnitt wd. Infusion		Differenz g. Ausgangsw.		nach Infusion		Zeit- abst. zum IE. Min.	Differenz gegen Aus- gangswerte	-	+	-	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht
	Vis	Ht	Vis	Ht		Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht	Vis	Ht												
1	29,2	45,6	20,8	39,7	60	23,0	37,7	21,9	38,7	7,3	6,9	27,4	41,3	30								1,8	4,3		
2	31,3	47,5	25,1	41,8	60			25,1	41,8	6,2	5,7	28,0	44,2	30								3,3	3,3		
3	29,4	45,4	24,1	41,3	60	24,1	41,0	24,1	41,2	5,3	4,2	27,5	43,1	30								1,9	2,3		
4	20,7	39,7	18,4	38,5	15	18,0	35,8	18,2	37,2	2,5	2,5	23,5	38,2	20											1,5
5	25,0	45,3	20,9	42,4	10	21,4	39,3	21,2	40,9	3,8	4,4	25,7	42,0	10								2,8			3,3
6	22,9	41,8	20,7	39,5	15	20,4	37,9	20,6	38,7	2,3	3,1	19,2	38,1	20								0,7			3,7
7	24,0	41,6	23,0	38,2	15	22,7	37,7	22,9	38,0	1,1	3,6	25,8	37,9	30								1,8			3,7
8	21,6	43,5	20,1	42,5	20	21,5	41,7	20,8	42,1	0,8	1,4	24,9	43,9	20								3,3			2
9	25,8	41,6	21,1	38,1	20	19,2	35,6	20,2	36,9	5,6	4,7	24,7	39,1	40											1,1
10	27,9	48,3	25,1	43,8	20	23,3	40,9	24,2	42,4	3,7	5,9	27,2	44,2	40											0,7
11	22,9	46,2	21,1	44,2	15	18,4	38,2	17,8	41,2	3,1	5,0	24,6	42,6	30								1,7			3,6
12	24,7	43,2				17,8	37,7	17,8	37,7	6,9	5,5	23,4	41,0	25											1,3
	305,4	529,7	240,4	450,0		229,8	423,5	256,8	476,8	48,6	52,9	301,9	495,6									10,3			13,8
																									34,5
																									3,5
																									34,1
																									0,3
																									2,8

Durch-
schnitt

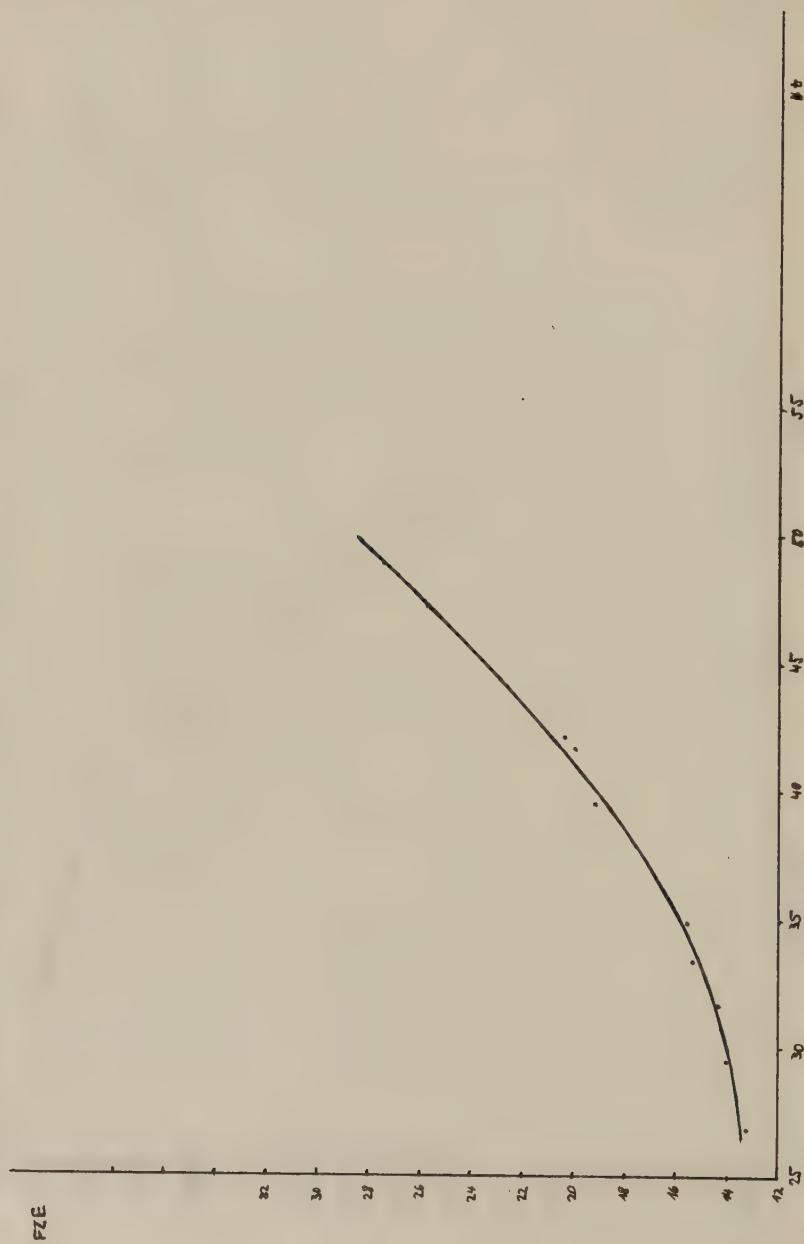
Blatt 2 Durchschnittswerte von Viskosität und Hämatokrit bei Rheomakroexinfusionen



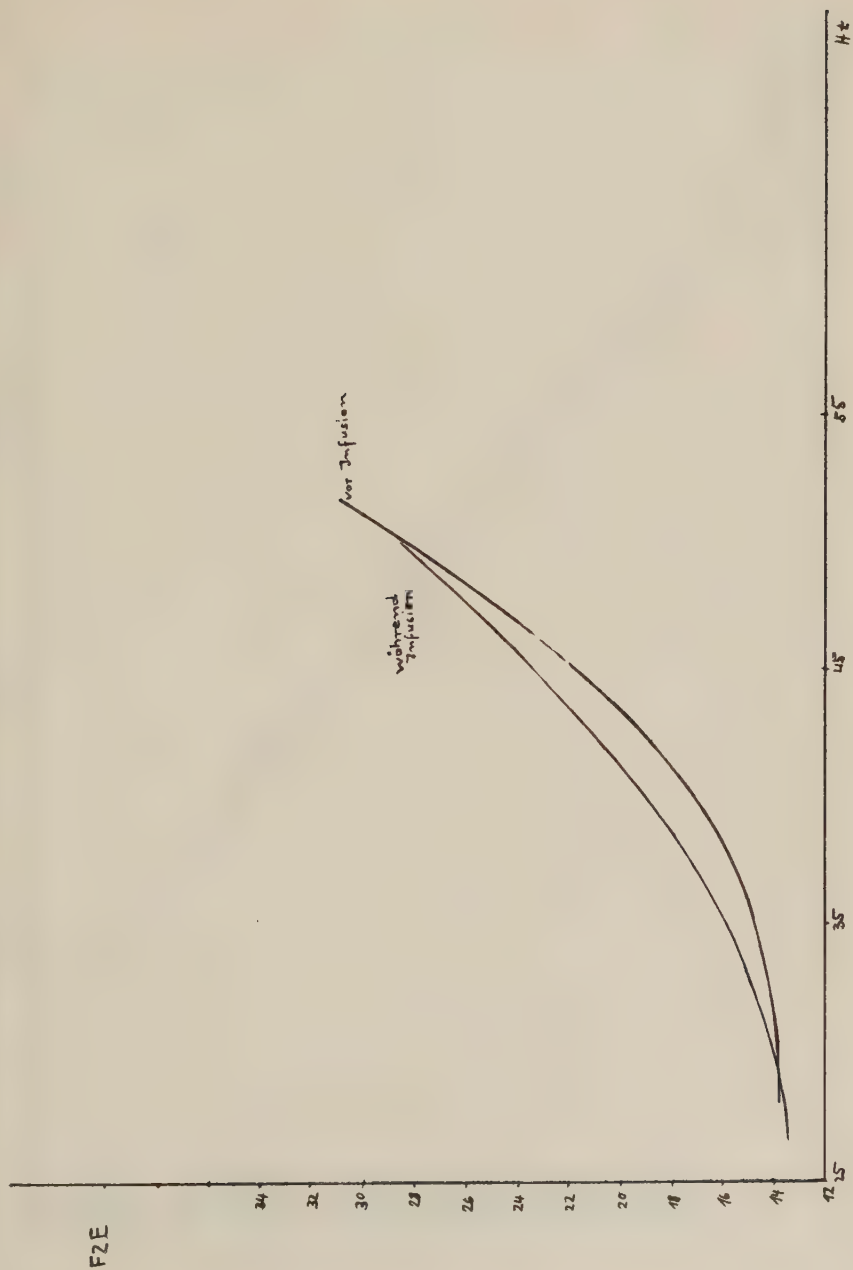
Blatt 3 Viskosität-Hämatokrit 1 (vor Rheomacrodexinfusion)

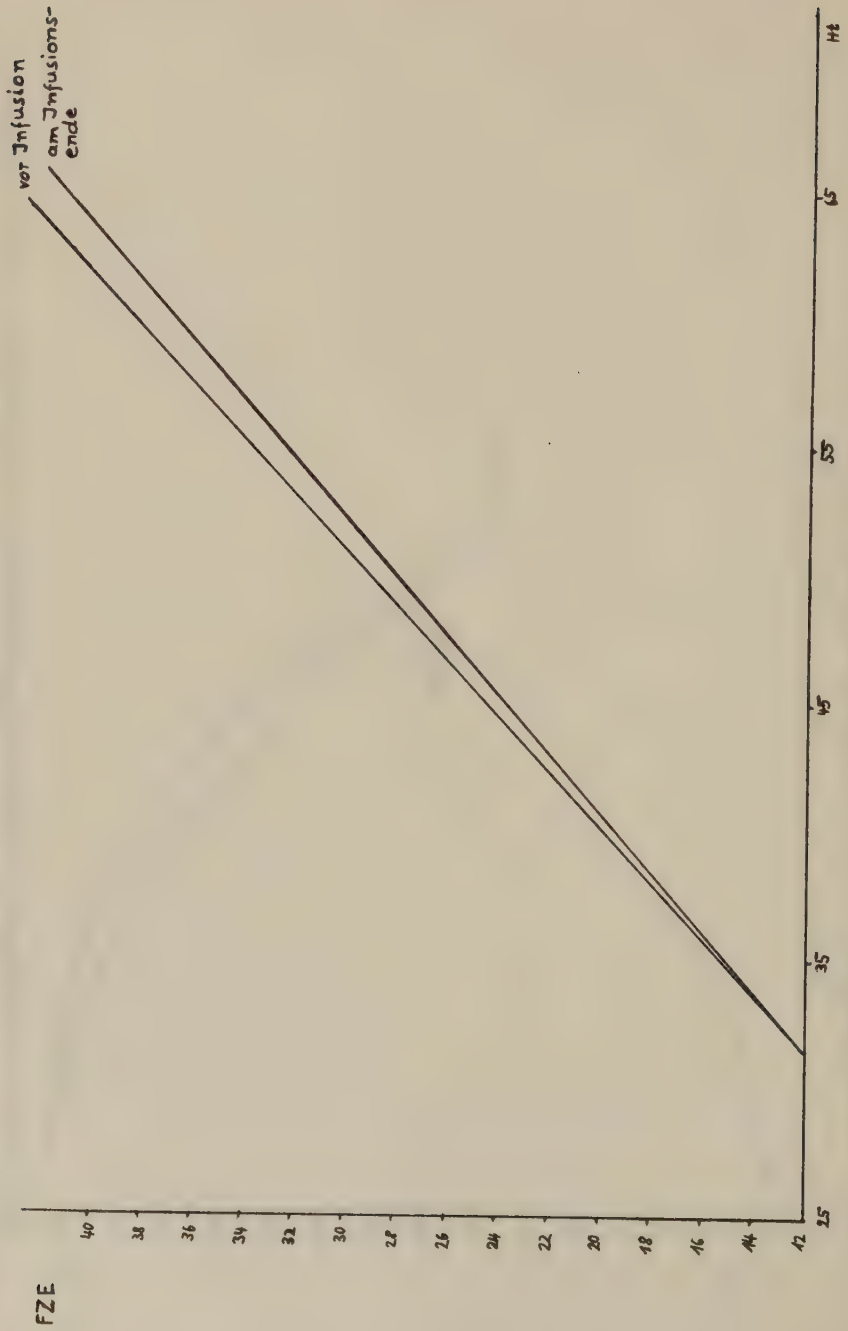


Blatt 4 Viskosität-Hämatokrit 1 (während Rheumacrodexinfusion)

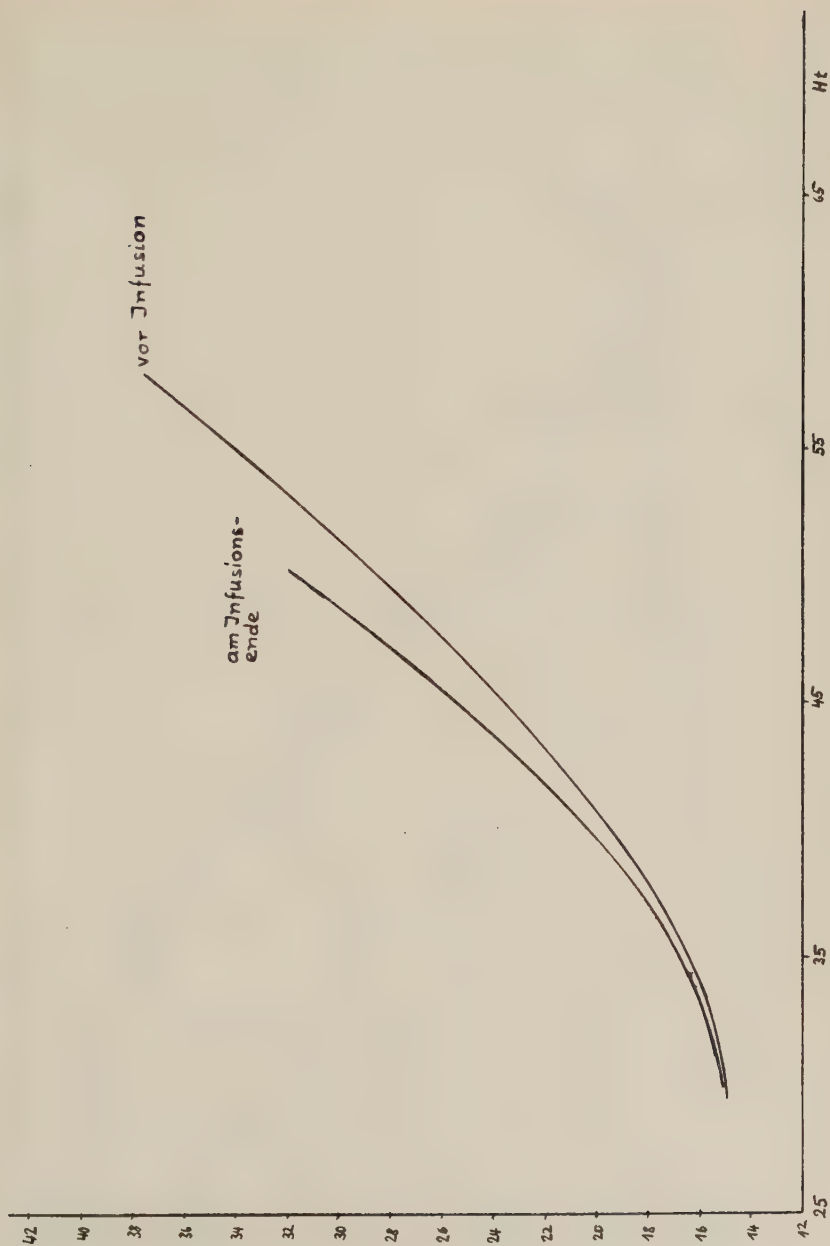


Blatt 5 Viskosität-Hämatokrit 1 (vor und während Rheomakrodelexinfusion)

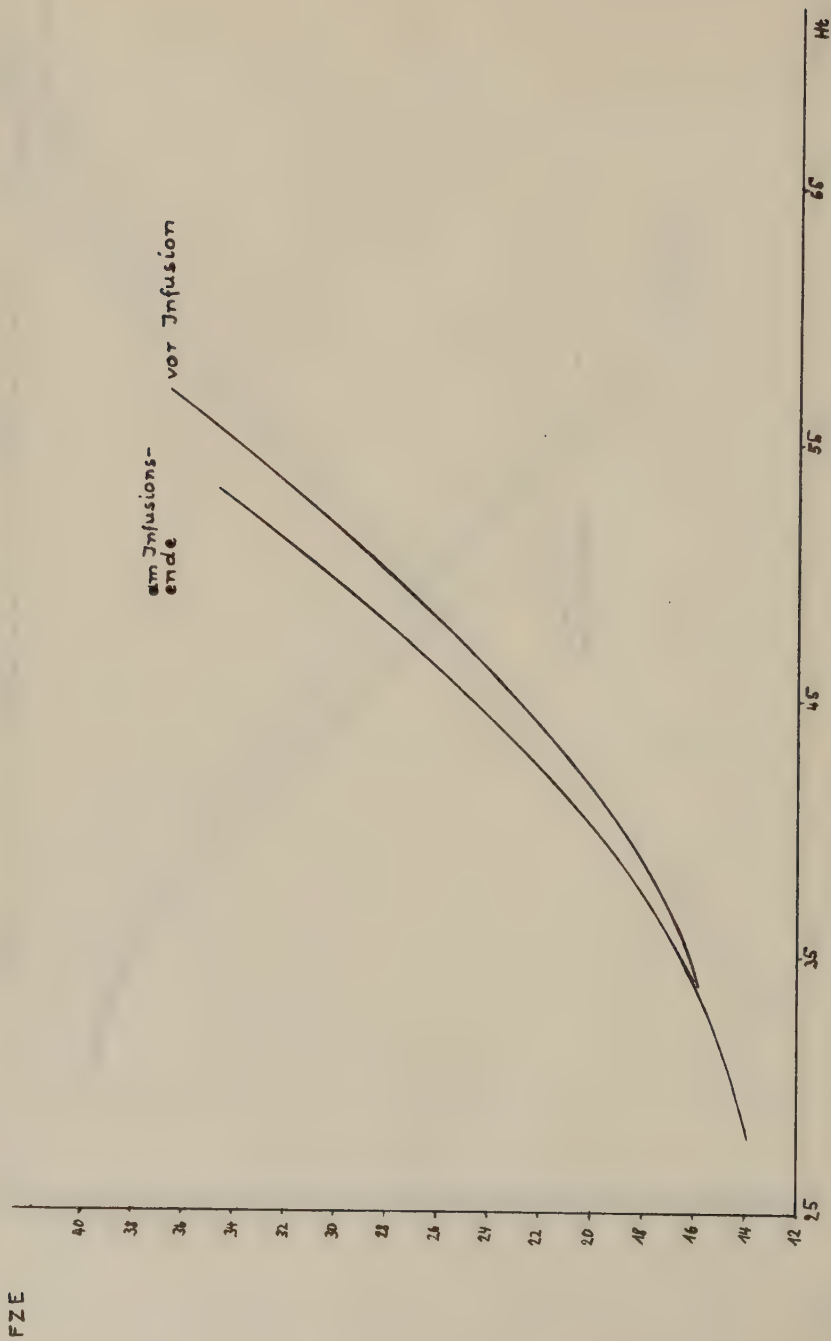


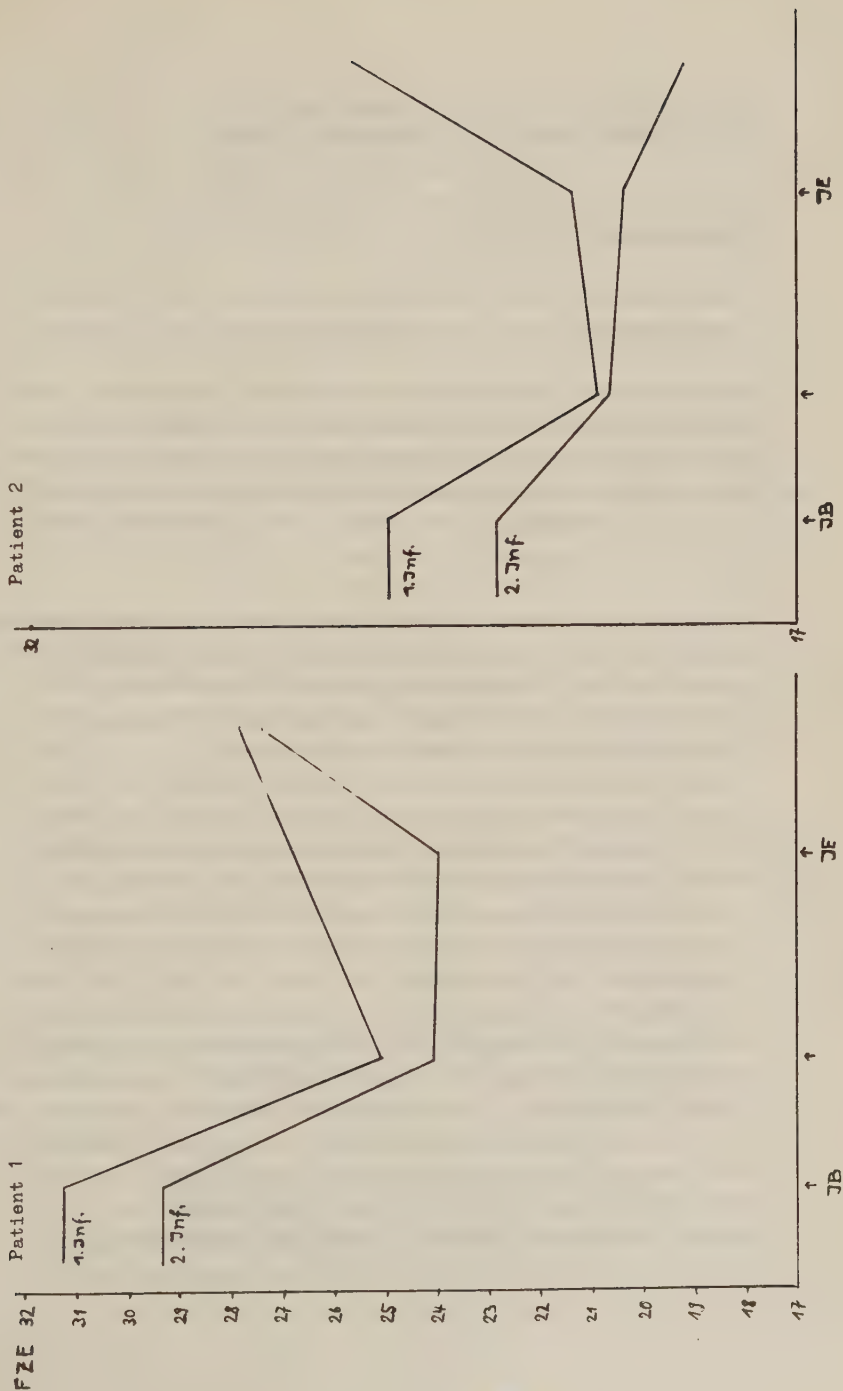
Blatt 6
Viskosität-Hämatokrit (vor und während Rheomakroderinfusion)

FZE



Blatt 8 Viskosität-Hämatokrit (vor und während Rheomakroderinfusion)





Einfluß von BL 191 auf die Viskosität des Blutes

=====

Wirkungsweise von BL 191

Die Substanz BL 191 ist chemisch ein 3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin, sie ist wasser- und lipoidlöslich.

Wie dem Informationsblatt des Herstellers zu entnehmen ist, zeigt der Wirkstoff periphere und zerebrale vasoaktive Eigenschaften. Die durchblutungsfördernde Wirkung für BL 191 konnte am isolierten Kaninchenohr, an der isolierten Hinterextremität des Kaninchens und mittels Thermosonden oder Flowmeter am Ganztier (Kaninchen, Katze und Hund) nachgewiesen werden.

BL 191 entfaltet adrenolytische Effekte; β -Rezeptoren werden jedoch nicht direkt beeinflußt. Die Anwendung des Wirkstoffes führt zu keiner Noradrenalin-Freisetzung. Im Gegensatz zu Theophyllin besitzt BL 191 nur in hohen Dosen zentralerregende Wirkung. Adenosinbedingte Kreislauffeffekte werden nicht gehemmt.

Neben dem direkten Angriffspunkt an der Gefäßmuskelzelle vermag BL 191 auch auf das Adenylcyclase-System einzuwirken. Als Purinderivat hemmt BL 191 die Phosphodiesterase, die den Abbau des zyklischen Adenosinmonophosphats zu 5'-AMP bewirkt. Die Anreicherung von 3'5'-AMP führt einerseits über die Aktivierung einer Phosphorylase zur Glykogenolyse. Zum andern wird auch eine Lipase aktiviert, welche einen Anstieg der freien Fettsäuren im Blut zur Folge hat. Wie Ehrly (21, 22, 23) beobachtete, werden Erythrozytenaggregate in vitro durch erhöhte Konzentration an unveresterten (freien) Fettsäuren in Einzelerythrozyten gespalten. Die durch in-vitro-Zusatz von Na-Oleat zu aggregatreichem Blut bewirkte Desaggregation führt zu einer deutlichen Verminderung der Strukturviskosität. Eine Herabsetzung der Viskosität des Blutes bedeutet eine bessere Durchblutung und eine erhöhte Strömungsgeschwindigkeit,

wodurch die Erythrozytenaggregation weiter vermindert wird.

Die in den folgenden Versuchen beobachtete Senkung der Blutviskosität nach Infusion von BL 191 kann mit Hilfe dieses Wirkungsmechanismus erklärt werden.

Versuchsdurchführung

Es wurden jeweils 200 mg BL 191 (2 Ampullen) in 100 ml 5%iger Lösung i. v. infundiert. Die Infusionsdauer betrug 90 Min. Viskosität und Hämatokrit wurden unmittelbar vor Infusionsbeginn, am Infusionsende und zu unterschiedlichen Zeiten nach dem Infusionsende gemessen.

Ergebnisse

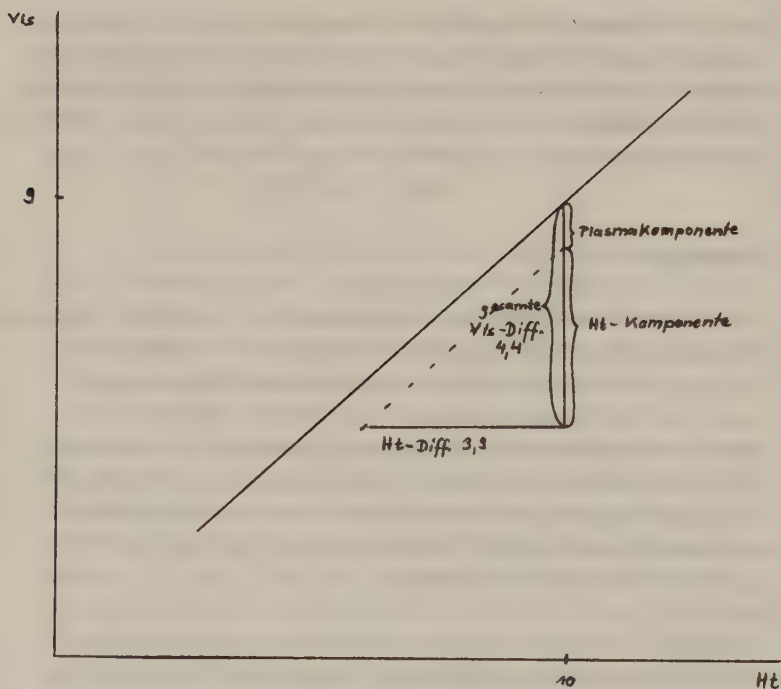
Die durchgeführten 10 Infusionsmessungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Wie daraus zu ersehen ist, liegt nicht nur der Durchschnittswert am Infusionsende unter der Ausgangsviskosität, sondern auch alle Einzelmessungen zeigen eine Abnahme gegenüber den Werten vor Infusionsbeginn. Die nach Infusionsende gemessenen Einzelwerte weisen zwar nicht dieses einheitliche Bild auf, doch liegt auch hier der Durchschnitt noch unter dem Ausgangswert. Im Vergleich zur Viskosität am Infusionsende ist der Wert nach der Infusion deutlich angestiegen.

Zu beachten ist, daß in drei von vier Fällen die Viskosität 90 Minuten nach Infusionsende sich noch deutlich unter dem Ausgangswert befand. In einem dieser Fälle lag der Wert sogar unter der Viskosität am Infusionsende.

Auf Blatt 2 sind alle Einzelmessungen graphisch dargestellt.

Blatt 3 zeigt im Kurvenverlauf die Durchschnittswerte von Viskosität und Hämatokrit. Auffallend dabei ist die gute Korrelation

der beiden Kurven, ein erneuter Hinweis dafür, daß der Hämatokrit einen wesentlichen Faktor für die Viskosität bedeutet. Der im Kapitel "Viskosität-Hämatokrit" ermittelte durchschnittliche Anstiegs-
koeffizient von Geraden, die die Viskosität in Abhängigkeit vom Hämatokrit zeigen, beträgt 0,9. In der folgenden Skizze ist eine Gerade mit diesem Anstieg dargestellt.

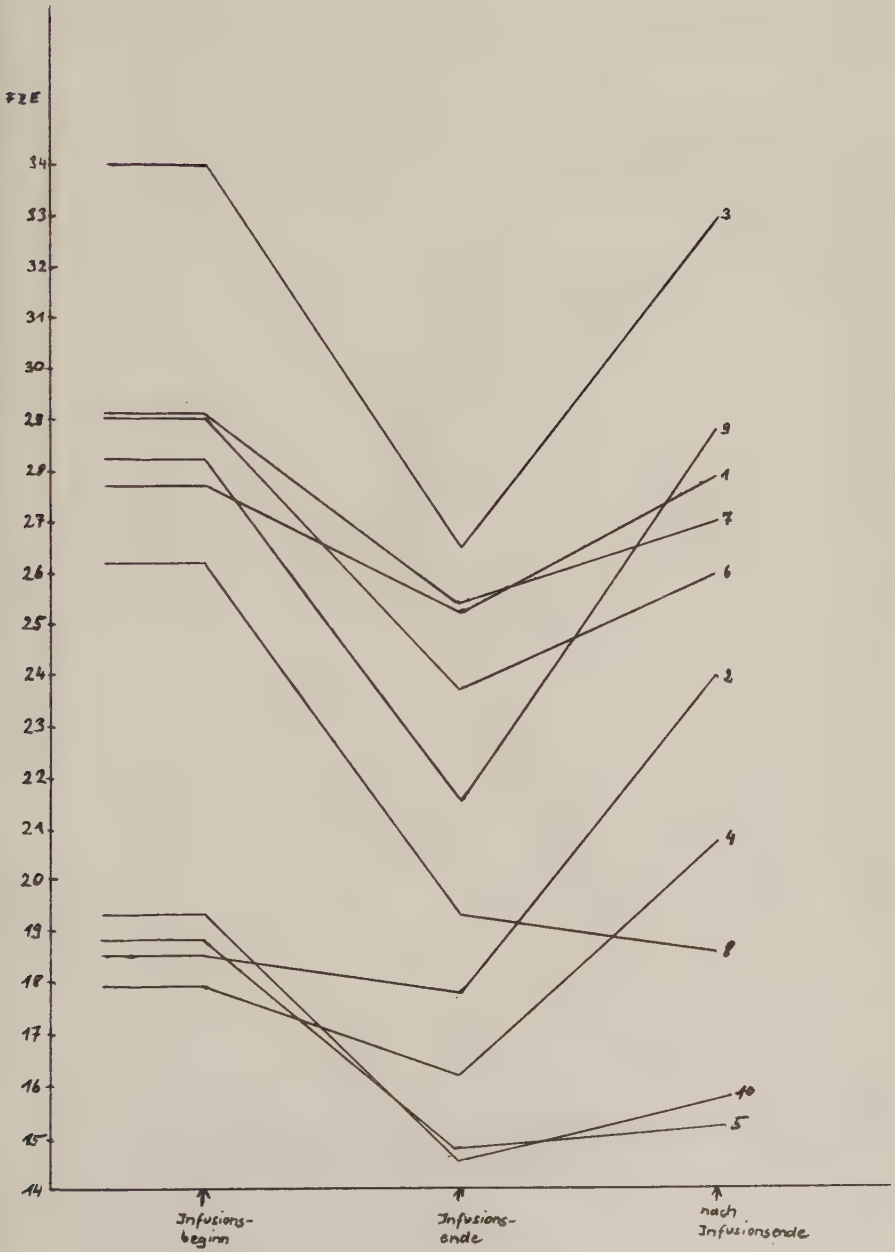


Die Eintragung der am Infusionsende errechneten Viskositäts- und Hämatokritdifferenzen gegenüber den Ausgangswerten läßt eine für die Hämatokritabnahme relativ zu hohe Viskositätssenkung erkennen.

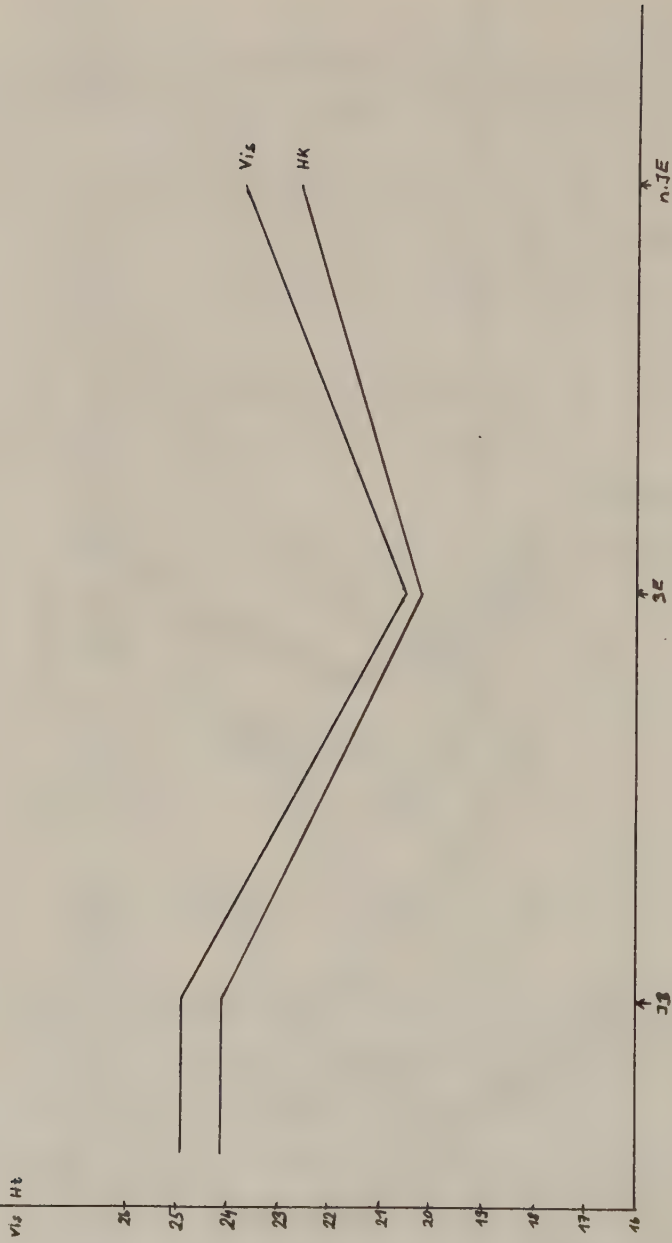
Unter der Voraussetzung der Richtigkeit des Durchschnittsanstiegs für die hier durchgeführten Untersuchungen kann die Gesamtviskositätsabnahme in eine Plasma- und Hämatokritkomponente zerlegt werden. Dies bedeutet, daß die Viskositätssenkung nicht ausschließlich eine Folge der Hämatokritabnahme ist, sondern weist auf eine Beteiligung der am Anfang der Arbeit erwähnten Faktoren hin.

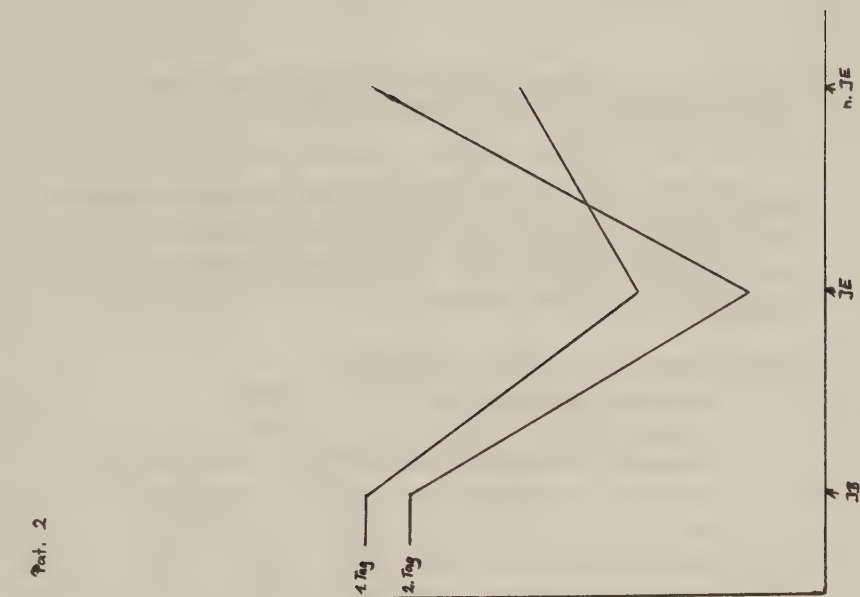
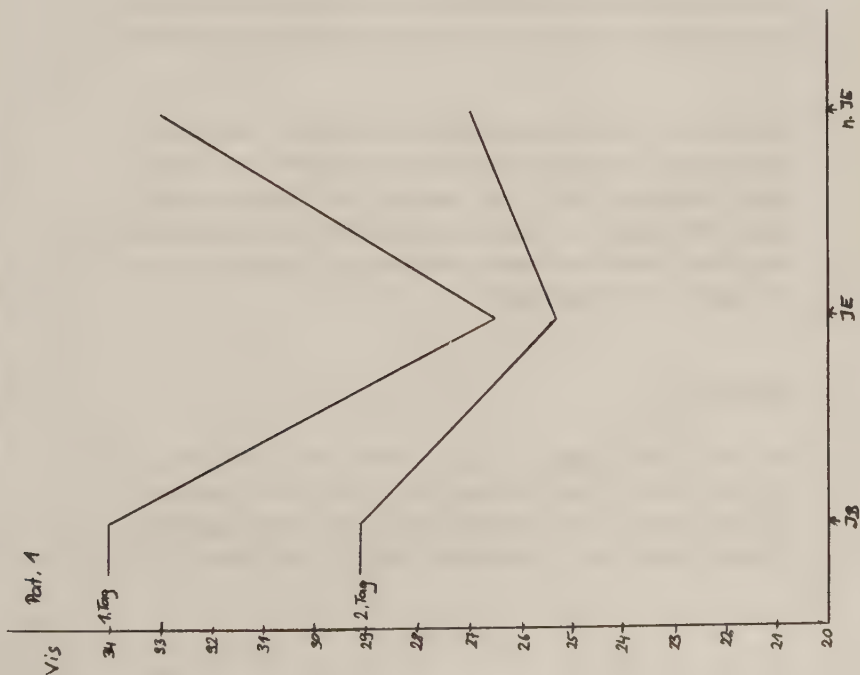
Blatt 4 zeigt BL-Infusionen, die an aufeinanderfolgenden Tagen bei zwei Patienten durchgeführt wurden. Zu beachten ist dabei, daß die Ausgangsviskosität des zweiten Tages jeweils unter der des ersten liegt.

	vor Infusion		kurz vor Infusionsende		nach Infusionsende		Zeitabstand zum Infusions- ende in Min.
	Viskosität	Hämatokrit	Viskosität	Hämatokrit	Viskosität	Hämatokrit	
1	27,7	50,4	25,2	46,7	27,9	49,1	30
2	18,5	40,6	17,0	38,9	23,9	43,2	20
3	34,0	52,0	26,5	46,8	33,0	50,7	15
4	17,9	40,4	16,2	37,8	20,7	41,5	20
5	18,8	41,3	14,7	37,6	15,2	37,9	20
6	29,0	43,2	23,7	38,6	26,0	41,0	20
7	29,1	50,1	25,3	47,4	27,0	47,7	90
8	26,2	44,9	19,3	40,1	18,6	39,7	90
9	28,2	44,2	21,5	39,8	28,8	44,0	90
10	19,3	43,8	14,5	37,8	15,7	41,4	90
Durchschnitts- werte	248,7	450,9	204,7	411,5	236,8	436,2	74
	24,9	45,1	20,5	41,2	23,7	43,6	



Blatt 3 Durchschnittswerte von Viskosität und Hämatokrit bei BL 191 - Infusionen





Der Einfluß von Angiografin auf die Viskosität des Blutes

Das für die direkte translumbale Aortographie verwendete Röntgenkontrastmittel Angiografin ist eine 65 %ige wäßrige Lösung des reinen Methylglucaminsalzes der N,N'-Diacetyl-3,5-diamino-2,4,6-trijodbenzoesäure (Diatrizoesäure).

Weitere chemisch-physikalische Daten sind:

Kontrastmittelgehalt mg/ml	650
Jodgehalt mg/ml	306
Viskosität in Zentipoise bei 20 °C	9,19 - 9,45
Viskosität in Zentipoise bei 37 °C	4,89 - 5,01
pH	6,0 - 7,0
Osmotischer Druck (at) bei 37 °C	38,4 - 39,5

Bei der Aortographie wurden 100 ml Angiografin gegeben.

In dieser Untersuchung interessiert die Fragestellung, ob die unmittelbar nach der Aortographie eintretende Viskositätsabnahme durch den Hämatokrit oder durch andere Faktoren bedingt ist.

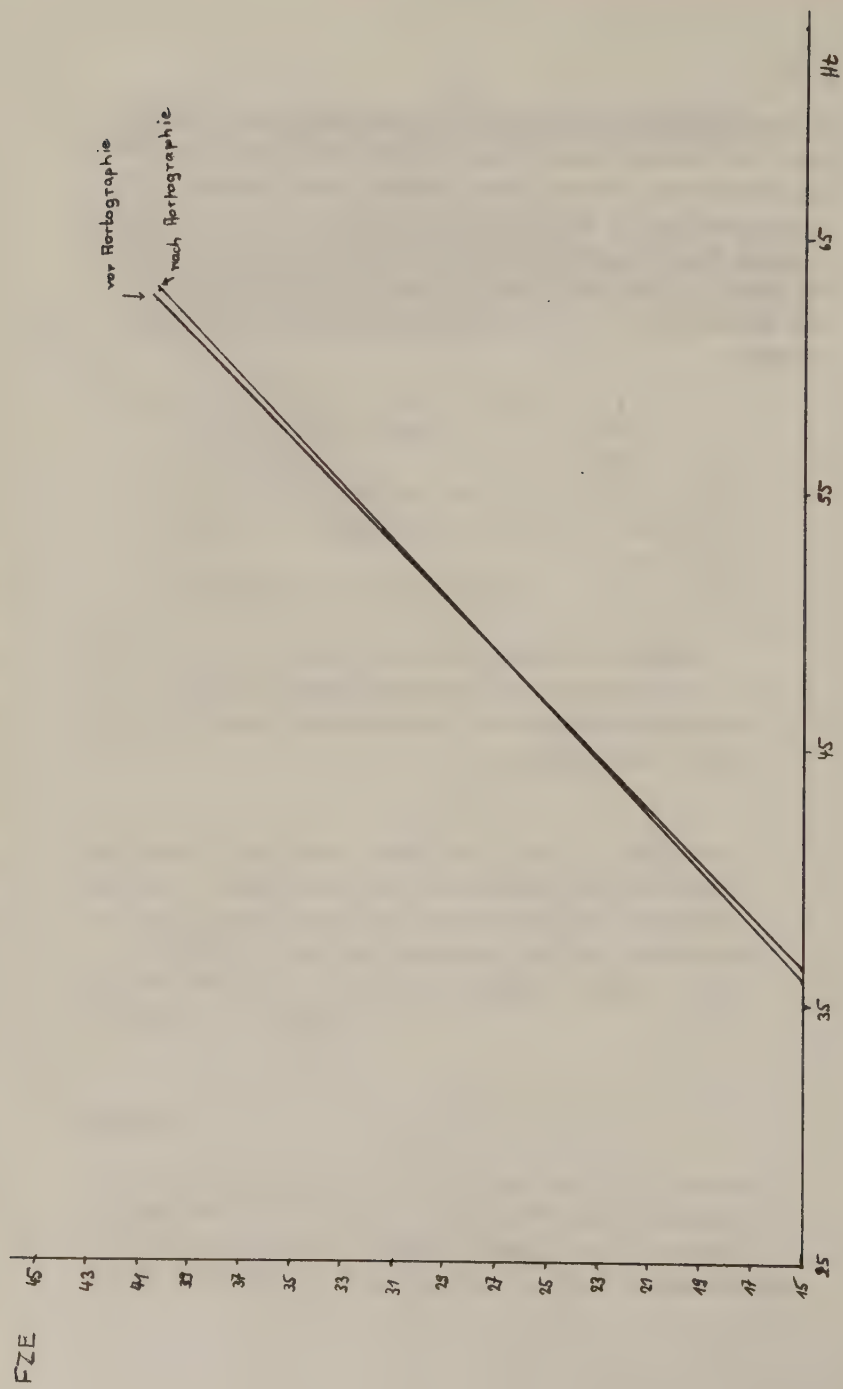
Zur Klärung dieser Frage wurde die im Kapitel "Viskosität-Hämatokrit" beschriebene Methode angewandt. Für die Untersuchungen wurden 20 ml Blut, welches sofort heparinisiert wurde (100 E/ml), vor und unmittelbar nach der Aortographie aus einer Armvene entnommen. Die Messungen wurden bei zwei Aortographien durchgeführt.

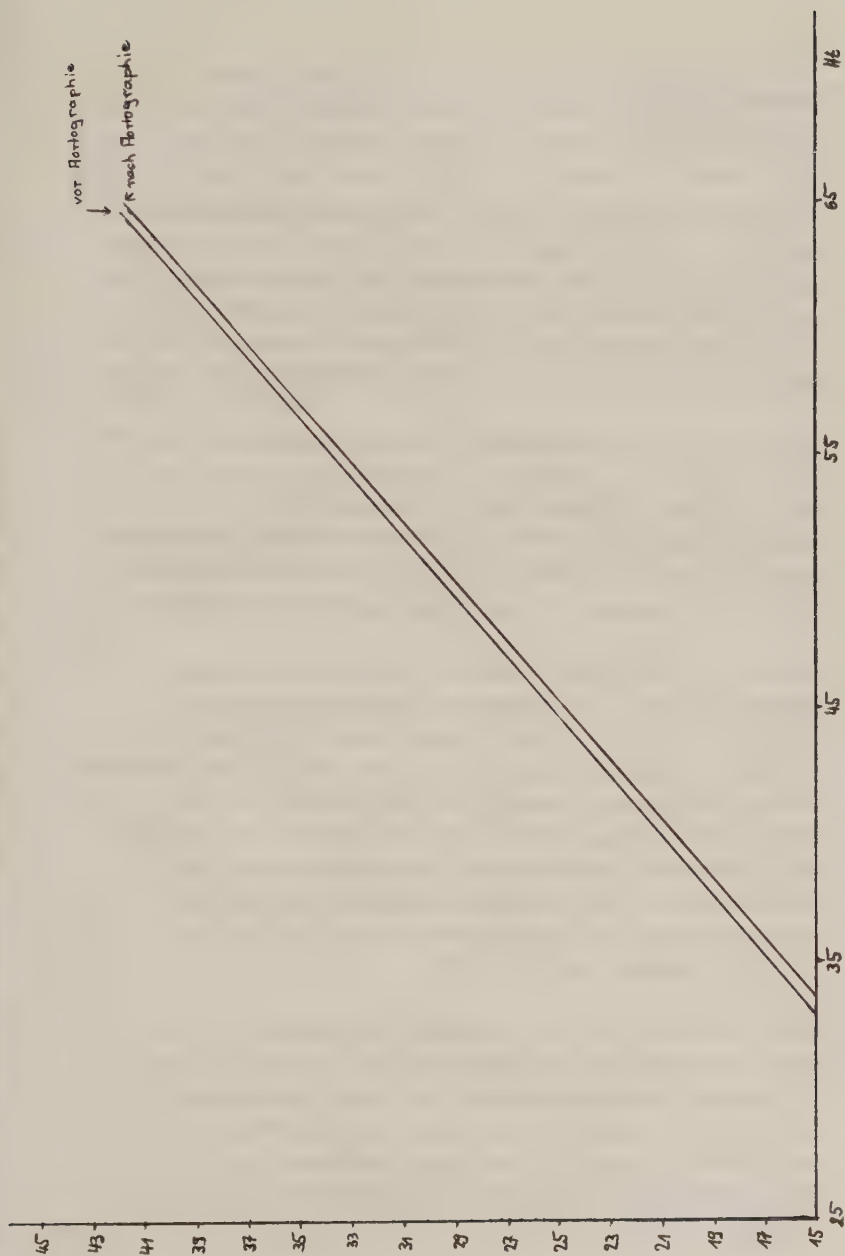
Ergebnisse

Die Viskositätsabnahme betrug im ersten Fall 3,5 im zweiten 5,2 FZE. Blatt 1 und 2 zeigen, daß die Geraden, welche vor und nach Angiografingabe erhalten wurden, nahezu aufeinander liegen. Daraus ist zu entnehmen, daß die durch Angiografin be-

wirkte Viskositätssenkung durch die Hämatokritabnahme bedingt ist. Die Hämatokritabnahme kann durch den hohen osmotischen Druck des Angiografins, welcher 39 at beträgt, erklärt werden. Im Vergleich dazu ist der osmotische Druck des Blutes von 7 at sehr niedrig. Nach Angiografininjektion steigt der osmotische Druck des Blutes an und demzufolge wird interstitielle Flüssigkeit vom zirkulierenden Blut angesaugt, was die Hämatokritabnahme bedingt.

Blatt 1 Viskositäts-Hämatokrit-Relationen vor und nach Aortographie





Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde mit Hilfe des Kugelfallviskosimeters der Einfluß von verschiedenen Medikamenten auf die Viskosität des Blutes untersucht. Durch Betrachtung der Zusammenhänge von Viskosität und Hämatokrit wurde eine Methode entwickelt, die es ermöglichte, Aussagen über Angriffspunkt und Wirkungsweise der Medikamente in Bezug auf die Viskositätsänderung zu machen.

Die mit Heparin durchgeführten in-vitro-Untersuchungen ergaben keine merkliche Änderung der Viskosität des Blutes. Dies hat zur Folge, daß Heparin keinen besonderen Einfluß auf die Durchblutung auszuüben vermag. Das Ergebnis war darüber hinaus insofern von Bedeutung, als ein Großteil der weiteren Viskositätsmessungen mit Heparinblut durchgeführt wurden.

Die in 18 Streptokinaseinfusionen durchgeführten Messungen ergaben eine deutliche Abnahme der Viskosität während der Lyse. Als Ursache für diese Abnahme konnte sowohl der erniedrigte Fibrinogenspiegel als auch die herabgesetzte Plättchenadhäsivität angeführt werden. Wenn auch Hämatokrit- und Viskositätsänderungen während der Lyse deutlich korrelierten, so konnte durch weitere Versuche doch gezeigt werden, daß Veränderungen der plasmatischen Komponenten bzw. des Reaktionszustandes der Thrombozyten sehr wesentlich an der Viskositätssenkung beteiligt waren.

Nicht allzu deutlich waren die Viskositätsabnahmen bei ATP- und Lävadosininfusionen. Zwischen ATP und Lävadosin bestand in Bezug auf Viskositätsänderung fast kein Wirkungsunterschied. Die uneinheitliche Korrelation zwischen Viskosität und Hämatokrit läßt auch hier darauf schließen, daß die Viskositätsabnahme keine ausschließliche Hämatokritwirkung darstellt.

Eine sehr ausgeprägte Abnahme der Viskosität konnte während der Rheomakrodeixinfusionen beobachtet werden. Wie aus den Untersuchungen hervorging, war einzig die starke Hämatokritsenkung bzw. beträchtliche Hämodilution Ursache der ausgeprägten Viskositätsminderung.

Infusionen mit dem Xanthinderivat BL 191 bewirkten einheitlich eine deutliche Viskositätssenkung und vermögen demzufolge die Durchblutung der peripheren Strombahn bedeutend zu verbessern. Auch hier konnte nachgewiesen werden, daß es nicht die Hämatokritabnahme alleine war, die die Viskositätsänderung bedingte.

Schließlich konnte für Angiografien gezeigt werden, daß die starke Viskositätsminderung bei Aortographien durch das hochosmolare Kontrastmittel, welches eine Hämodilution bewirkt, verursacht wird.

Literaturverzeichnis

=====

1. Alkjaersig N., Fletcher A., Sherry S.
The mechanism of clot dissolution by plasmin
J. clin. Invest. 38, 1086 (1959)
2. Astrup T.
Fibrinolysis
Acta Haemat. 7, 271 (1952)
3. Bang N.U., Fletcher A.P., Alkjaersig N., Sherry S.
Pathogenesis of the coagulation defect developing during
pathological plasma proteolytic (fibrinolytic) states.
III. Demonstration of abnormal clot structure by electron
microscopy
J. clin. Invest. 41, 935 (1962)
4. Bloch E.H.
The rheology of blood in the living microvascular system
Recl. Bull. 30, 5 (1961)
5. Bloom W.L., Harmer D.S., Bryant M.F., and others
Coating of vascular surfaces and cells; new concept in prevention
of intravascular thrombosis
Proc. Soc. Exp. Biol. Med 115, 384 (1964)
6. Born G.V.R.
Adenosinetriphosphate (ATP) in blood platelets
Biochem. J. 62, 33P (1956)
7. Born G.V.R.
The break-down of adenosinetriphosphate in blood platelets
during clotting
J. Physiol. 133, 61P (1956)
8. Born G.V.R.
Changes in the distribution of phosphorus in platelet-rich
plasma during clotting
Biochem. J. 68, 695 (1958)

9. Born G.V.R., Cross M.J.
The aggregation of blood platelets
J. Physiol. 168, 178 (1963)

10. Born G.V.R., Haslam R.J., Goldman M., Lowe R.D.
Comparative effectiveness of adenosine analogues as inhibitors
of blood-platelet aggregation and as vasodilators in man
Nature 205, 678 (1965)

11. Breddin K.
Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität
Thromb. Diath. Haem. 12, 269 (1964)

12. Breddin K., Bauke J.
Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten
Blut 11, 144 (1965)

13. Castaneda A.R., Bernstein E.F., Varco R.L.
The effect of polyvinylpyrrolidone, mannitol, dextrose
and of various dextrans on red blood cell charge
Bibl. Anat. 7, 262 (1965)

14. Clarke D.A., Davoll J., Philips F.S., Brown G.B.
Enzymatic deamination and vasodepressor effects of
adenosine analogs
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 106, 291 (1952)

15. Clayton S., Born G.V.R., Cross M.J.
Inhibition of the aggregation of blood platelets by nucleosides
Nature 200, 138 (1963)

16. Davies M., Englert M., De Renzo E.
Interaction of Streptokinase and human plasminogen
J. biol. chem. 239, 2651 (1964)

17. Dintenfass L.
Considerations of the internal viscosity of red cells and
its effects on the viscosity of the whole blood
Angiology 13, 333 (1962)

18. Dintenfuss L., Rozenberg M.C.

Some observations of the viscosity of blood in various diseases. Effect of intravenous heparin

Angiologica (Basel) 4. 116, (1967)

19. Dintenfuss L.

Fluidity (internal viscosity) of the erythrocyte and its role in physiology and pathology of circulation

Haematologia 2, 19 (1968)

20. Drake C.T., Macalalad F., Lewis F.J.

Effect of low molecular weight dextran upon blood flow during extracorporeal circulation

J. Thorac. Cardio. Surg. 42, 735 (1961)

21. Ehrly A.M., Gramlich F., Müller H.E.

Über den Einfluß von Lipiden, insbesondere von unveresterten Fettsäuren, auf den Mechanismus der Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit

Klin. Wschr. 43, 943 (1965)

22. Ehrly A.M., Müller H.E.

Aggregation und Desaggregation von Erythrocyten

Acta haemat. Bas. 36, 323 (1966)

23. Ehrly A.M.

Wirkung und Wirkungsweise unveresterter Fettsäuren auf die Viskosität des Blutes. Vortrag auf dem 1. Internationalen Kongreß über Hämorheologie in Reykjavik (Island) im Juli 1966

Biorheology

24. Fåhræus R.

The suspension stability of the blood

Acta Med. Scand. 3, 55 (1921)

25. Fåhræus R., Lindquist T.

Viscosity of blood in narrow capillary tubes

Am. J. Physiol. 96, 562 (1931)

26. Fidler E., Jaques L.B.
The effect of commercial heparin on the platelet count
J. Lab. Clin. Med. 33, 1410 (1948)

27. Frasher W.G., Wayland J.H., Sobin S.
Modified flow-out viscosimetry - apparant viscosity
after heparin.
Bibliotheca Anat. 7, 390 (1964)

28. Frasher W.G., Wayland J.H., Meiselman H.J.
Viscosimetry of circulating blood in dogs
I. heparin injection; II. platelet removal
J. appl. Physiol. (Washington) 25, 751 (1968)

29. Fung Y.C.
Theoretical consideration of the elasticity of red cells,
and small blood vessels.
Fed. Proc. 25, 1061 (1966)

30. Fung Y.C., Zweifach B.W., Itaglietta M.
Elastic environment of the capillary bed
Circ. Res. 19, 441 (1966)

31. Gaarder A., Jonsen J., Laland S., Hellem A., Owren P.A.
Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the
adhesiveness of human blood platelets
Nature (Lond) 192, 531 (1961)

32. Gaarder A., Laland S.
Hypothesis for the aggregation of platelets by nucleotides
Nature (Lond) 202, 909 (1964)

33. Galluzzi W.J., De Lashnutt R.E., Connolly V.J.
Failure of anticoagulants to influence the viscosity of
whole blood
J. Lab. Clin. Med. 64, 773 (1964)

34. Gelin L.E., Ingelman B.
Rheomacrodex; a new dextran solution for rheological treatment of impaired capillary flow
Acta Chir. Scand. 122, 294 (1961)

35. Gelin L.E.
Rheologic disturbances and the use of low viscosity dextran in surgery
Rev. Surg. 19, 385 (1962)

36. Gottlob R.
In Thrombolyt. Therapie, Hrg. Hess H., Schattauer, Stuttg. S 14 (1967)

37. Gousios A., Shearn M.A.
Effect of intravenous heparin on human blood viscosity
Circulation 10, 1063 (1959)

38. Gregerson M.J., Perie B., Usami S., Chien S.
Relation of molecular size of dextran to its effects on the rheological properties of blood
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112, 883 (1963)

39. Guccione M.A., Packham M.A., Kinlough-Rathbone R.L., Mustard J.F.
Reactions of ^{14}C -ADP and ^{14}C -ATP with washed platelets from rabbits
Blood 37, 542 (1971)

40. Guyton A.C.
Textbook of Medical Physiology, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, p. 345 (1961)

41. Hammersen F.
Zur Ultrastruktur der Kapillarwand
In: Frankfurter Angiol. Kolloquium, Kitzbühel: Die Endstrombahn, Schattauer, Stuttg. S. 19 (1966)

42. Haynes R.H.
Physical basis of the dependence of blood viscosity on tube radius
Am. J. Physiol. 198, 1193 (1960)

43. Heimbürger N.

Neuere Erkenntnisse über den Mechanismus der Fibrinolyse unter besonderer Berücksichtigung der Fibrinagar-Elektrophorese

Behringwerk-Mitteilung Heft 41, 84 (1962)

44. Heimbürger N., Schwick G.

Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Streptokinase
Thrombos. Diathes. haemorrh. 7, 444 (1962)

45. Heimbürger N.

In Thrombolytische Therapie, Hrg. Hess H.,
Schattauer, Stuttgart. S. 7 (1967)

46. Hellem A.J.

The adhesiveness of human blood platelets in vitro
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, Suppl. 51 (1960)

47. Hess H.

Die Wirkung von Adenylverbindungen auf die Durchblutung
des ruhenden Skelettmuskels des Menschen
Klin. Wschr. 33, 525 (1955)

48. Hess H.

Die obliterierenden Gefäßerkrankungen
Urban & Schwarzenberg, München/Berlin 1959

49. Hess H.

Neue Überlegungen zur Physiopathologie obliterierender
Angiopathien
Fortschr. d. Med. 20/21, 833 (1970)

50. Johnson A.J., McCarty W.R.

Streptokinase as a thrombolytic agent
Amer. J. Cardiol. 6, 487 (1960)

51. Jung E.G., Duckert F.

Wirkung von Plasmin (Fibrinolysin) auf die Gerinnungsfaktoren
Schweiz. med. Wschr. 90, 1239 (1960)

52. Karnis A., Goldsmith H.L., Mason S.G.
Axial migration of particles in Poiseuille flow
Nature (Lond) 200, 159 (1963)

53. Kline D.L., Fishman J.B.
Proactivator function of human plasmin as shown
by lysine esterase assay
J. biol. chem. 236, 2807 (1961)

54. Knisely M.H., Bloch E.H.
Microscopic observations of intravascular agglutination
of red cells and consequent sludging of the blood in
human diseases
Anat. Rec. 82, 426 (1942)

55. Knisely M.H., Eliot T.S., Bloch E.H.
Sludged blood in traumatic shock
Arch. Surg. 51, 220 (1945)

56. Knisely M.H., Bloch E.H., Eliot T.S., Warner L.
Sludged blood
Science 106, 431 (1947)

57. Kowalski E.
Fibrinogen derived inhibitors of blood coagulation
Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttgt), 1, 211 (1966)

58. Larcen A., Streiff F., Peters A., Genetet B.
Action de l'Heparine sur la viscosité sanguine
Med. Pharmacol. Exptl. 13, 289 (1965)

59. Latallo Z.S., Budzynski A.Z., Lipinski B., Kowalski E.
Inhibition of Thrombin and of Fibrin polymerization,
two activities derived from plasmin-digested fibrinogen.
Nature (Lond) 203, 1184 (1964)

60. Lee W.H., Jr., Walsh N.S.
Effect of low molecular weight dextrans on blood sludging
In: Shock and Hypotension: Pathogenesis and Treatment,
edited by L.C. Mills and J.H. Moyer,
P. 655, New York: Grune & Stratton, 1965

61. Lehmann W., Jürgens J., Eriksson
The platelet function of the thrombopathy on the Aland Islands
Thromb. Diath. haemorrh. 12, 148 (1964)

62. Van de Loo J.
Grundlagen der thrombolytischen Behandlung
Internist 10, 16 (1969)

63. Markus G., Werkheiser W.
The interaction of streptokinase with plasminogen
I. Functional properties of the activated enzyme
J. biol. chem. 239, 2637 (1964)

64. Marx R.
In Thrombolytische Therapie, Hrg. Hess H.,
Schattauer, Stuttgt., S. 47 (1967)

65. Marx R.
In Fibrinolyse-Therapie, Hrg. K. Müller-Wieland,
Schattauer, Stuttg., S. 7 (1969)

66. Mayer G.A., Kiss O.
Blood viscosity and in vitro anticoagulants
Am. J. Physiol. 208, 795 (1965)

67. Niewiarowski S., Kowalski E.
Un nouvel anticoagulant dérivé du fibrinogène
Rev. Haemat. 13, 320 (1958)

68. Okamoto U.
Properties of the precursor of plasminogen activator in
human plasma
XIth Congr. Intern. Soc. Haematol. Sydney 1966, S. 63

69. Oldroyd J.G.
The elastic and viscous properties of emulsions and suspensions
Proc. roy. Soc. A 218, 122 (1953)
70. Oldroyd J.G.
The effect of interfacial stabilizing films on the elastic and viscous properties of emulsions
Proc. roy. Soc. A 232, 567 (1955)
71. Packham M.A., Ardlie N.G., Mustard J.F.
The effect of adenine compounds on platelet aggregation
Am. J. Physiol. 217, 1009 (1969)
72. Pavlovskii D.P.
Effect of anticoagulants on blood viscosity, circulations time and the capillaroscopic picture
Terapevt. Ark. 37, 56 (1965), translated in Federation Proc. Trans. Suppl. 25, T 367-369 (1966)
73. Pories W.J., Harris P.D., Hinshaw J.R., Davis T.P., Schwarz S.J.
Blood sludging; an experimental critique of its occurrence and its supposed effects
Ann. Surg. 33, 155 (1962)
74. Quick A.J., Shanberge J.N., Stefanini M.
The effect of heparin on platelets in vivo
J. Lab. Clin. Med. 33, 1424 (1948)
75. Reemtsma K., Creech O., Jr.
Viscosity studies of blood, plasma and plasma substitutes
J. Thorac. Cardio. Surg. 44, 674 (1962)
76. Reis A. Müller H.
Das Kugelfallviskosimeter
Elektromed 10, 2 (1965)
77. Replogle R.L., Kundler H., Gross R.E.
Studies on the hemodynamic importance of blood viscosity
J. Thorac. Cardio. Surg. 50, 658 (1965)

78. Robbins K., Summaria L., Elwyn D., Barlow G.
Further studies on the purification and characterization
of human plasminogen and plasmin
J. biol. chem. 240, 541 (1965)
79. Robbins K., Summaria L.
An immunochemical study of human plasminogen and plasmin
Immunochemistry 3, 29 (1966)
80. Robbins K., Summaria L., Hsieh B., Shah R.
Recent studies on the biochemistry of human plasminogen and plasmin
Thrombos. Diathes. haemorrh. 18, 287 (1967)
81. Rumscheidt F.D., Mason S.G.
Particle motions in sheared suspensions. XI Internal circulations
in fluid drops
J. Colloid Sci. 16, 210 (1961)
82. Salzman E.W., Chambers D.A., Neri L.L.
Possible mechanism of aggregation of blood platelets by
adenosine diphosphate
Nature 210, 167 (1966)
83. Schenk W.G., Delin N.A., Domanig E., Hahnloser P., Hoyt R.K.
Blood viscosity as a determinant of regional blood flow
Arch. Surg. 89, 783 (1964)
84. Schmutzler R.
In Thrombolytische Therapie, Hrg. Hess H., Schattauer, Stuttgt.
1967, S. 12
85. Schmutzler R.
Klinik der thrombolytischen Behandlung
Internist 10, 21 (1969)
86. Scott Blair G.W.
The importance of sigma phenomenon in the study of the flow
of blood
Rheol. Acta N 2/3, 123 (1958)

87. Sherry S., Fletcher A.P., Alkjaersig N.
Fibrinolysis and fibrinolytic activity in man
Physiol. Rev. 39, 343 (1959)
88. Smith R.T. and Van Korf R.W.
A heparin-precipitable fraction of human plasma. I. Isolation and characteristics of the fraction
J. clin. Invest. 36, 596 (1957)
89. Smith R.T.
A heparin-precipitable fraction of human plasma. II. Occurrence and significance of the fraction in normal individuals and in various diseases states
J. clin. Invest. 36, 605 (1957)
90. Spaet T.H., Lejnieks I.
Studies on the mechanism whereby platelets are clumped by adenosine diphosphate
Thromb. Diath. Haemorrh. 15, 36 (1966)
91. Swank R.L.
Changes in blood produced by fat meal and by intravenous heparin
Amer. J. Physiol. 164, 789 (1951)
92. Taylor G.I.
The viscosity of a fluid containing small drops of another fluid
Proc. roy. Soc. A 138, 41 (1932)
93. Thorp R.H., Cobbin L.B.
A study of the cardiovascular actions of 2-chloroadenosine
Arch. Int. Pharmacodyn. 118, 95 (1959)
94. Wells R.E., Jr., Merrill E.W.
The variability of blood viscosity
Am. J. Med 31, 505 (1961)
95. Wells R.E., Jr., Merrill E.W.
Shear rate dependence of the viscosity of whole blood and plasma
Science 133, 763 (1961)

96. Wells R.E., Jr., Merrill E.W., Gabelnik H.
 Shear rate dependency of viscosity of blood, interaction of
 red cells and plasma protein
 Trans. Soc. Rheology 6, 19 (1962)

97. Wells R.E., Jr., Merrill E.W.
 Influence of flow properties of blood upon viscosity-
 hematokrit relationship
 J. clin. Invest 41, 1591 (1962)

98. Wells R.E.
 Rheology of blood in low flow states
 In L.C. Mills and J.H. Moyer, Shock and Hypotension,
 Grune and Stratton, New York 1965

99. Werkheiser W., Markus G.
 The interaction of streptokinase with plasminogen. II. The
 kinetics of activation
 J. biol. Chem. 239, 2644 (1964)

100. Zbinden G., Tomlins S.
 Effect of heparin on platelet adhesiveness
 Acta Haemat. (Basel) 41, 264 (1969)

101. Zucker M.B., Borrelli J.
 In: Blood Platelets, edit. by Johnson S.A., Monto R.W.,
 Rebuck J.W., Horn R.C., 383 (Little Brown, Boston 1961)

102. Zucker M.B., Zaccardi J. B.
 Platelet shape change induced by adenosine diphosphate and
 prevented by adenosine monophosphate
 Fed. Proc. 23, 299 (1964)

L e b e n s l a u f

Am 15. 9. 1941 wurde ich, Manfred Herbert Jauch, als erstes Kind des Exportkaufmanns Herbert Jauch und seiner Ehefrau Anna, geb. Brenninger, in Simbach (Inn) geboren.

Von 1947 - 1955 besuchte ich in Simbach (Inn) die Volksschule. Nach drei Jahren Handelsschulbesuch in Regensburg erhielt ich die Mittlere Reife. 1960 legte ich nach zweijähriger Lehrzeit in der Firma Deutsche Heraklith AG die Kaufmannsgehilfenprüfung für Industrie ab. Bis 1964 war ich als Angestellter in oben angeführter Firma tätig.

Ab 1964 besuchte ich das Ketteler-Kolleg in Mainz, wo ich im März 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1967 an der Universität München. Nach dem Sommersemester 1969 legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab und im Februar 1973 beendete ich mein Studium mit der ärztlichen Prüfung an der Universität München mit sehr gutem Erfolg.

